

# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

2 (23)  
2015

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
научно-практический журнал



■ **Н. В. Коцабын, О. М. Макарчук**

Повышение имплантационного потенциала женщин с неудачными попытками использования вспомогательных репродуктивных технологий

■ **В. М. Зуев, М. Т. Александров, Е. А. Калинина, В. Н. Николенко, Т. А. Джибладзе, Л. М. Рапопорт**

Эффективность комбинированной озono- и лазерной терапии в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с хронической вирусной инфекцией.

■ **А. А. Суханова**

Генитальный эндометриоз. Оптимизация лечения патологии шейки матки у женщин

■ **Н. Н. Кобзарь**

Течение постовариэктомического синдрома

■ **С. Б. Байкошкарова, М. К. Отарбаев, Н. Г. Рахметова**

Исследование качественных показателей ооцитов человека, как критерия успешной реализации витрификации в программах вспомогательных репродуктивных технологий



Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины





# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Научно-практический журнал  
Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины



**Главный редактор**

**В. Н. Локшин, член-корреспондент НАН РК, профессор**

**Заместители  
главного редактора**

**Т. К. Кудайбергенов, профессор, А. И. Избасаров, профессор**

**Редакционная коллегия**

А. А. Ахметова, С. Б. Байкошкарлова, А. А. Байназарова,  
Ж. Е. Баттакова, Х. М. Бикташева, Р. К. Валиев, Т.М. Джусубалиева, Е.Т.Длиббетов,  
А. М. Доцанова, Л. С. Каюпова, Ш. К. Карибаева, Д. Р. Кайдарова, И. П. Коркан,  
Н. М. Мамедалиева, Г. К. Омарова, В. Е. Полумисков, Г. С. Святова,  
А. Е. Тажиева, Т. М. Укыбасова, Т. Е. Хусаинов, В. В. Чистяков

**Ответственный секретарь**

Л. А. Бадельбаева

**Редакционный совет**

М. К. Алчинбаев (Казахстан), М. Б. Аншина (Россия), Г. У. Асымбекова (Кыргызстан),  
Bruno Lunenfeld (Израиль), Ф. В. Дахно (Украина), М. Dirnfeld (Израиль),  
Dov Feldberg (Израиль), В. М. Здановский (Россия), В. Д. Зукин (Украина),  
Е. А. Калинина (Россия), Н. А. Каюпова (Казахстан), М. В. Киселева (Россия),  
В. С. Корсак (Россия), Р. С. Куздембаева (Казахстан), Л. А. Левков (Финляндия),  
И. О. Маринкин (Россия), Н.Н.Мезинова (Казахстан), Т. А. Назаренко (Россия),  
А. И. Никитин (Россия), А. А. Попов (Россия), И. Г. Портнов (Россия),  
Е. Б. Рудакова (Россия), А. Е. Schindler (Германия), Т. Ф. Татарчук (Украина),  
R. Frydman (Франция), Peter Humaidan (Дания), Б. В. Шалекенов (Казахстан),  
М. А. Шахова (Россия), А. М. Юзько (Украина).

**Адрес редакции**

Республика Казахстан, 050012, г. Алматы, ул. Толе би, 99  
тел.: +7 (727) 234 34 34, 234 37 37, факс: + 7 (727) 292 77 84  
e-mail: karm2008@mail.ru  
Электронная версия журнала на сайте [www.repromed.kz](http://www.repromed.kz)

**Собственник**

Казахстанская Ассоциация репродуктивной медицины

**Издатель**

Республика Казахстан, 050008  
г. Алматы, пр. Абылай хана, 58, 2 эт., оф. 209  
ул. ул. Макатаева  
тел.: +7 (727) 273 85 84  
e-mail: info@medmedia.kz, editormmk@medmedia.kz  
skype: Medmedia.kz



Издается с 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК

Свидетельство о регистрации № 10329-Ж от 24.08.2009 г.

Периодичность 4 раза в год

Территория распространения – Республика Казахстан

Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ТОО “DeLuxe Printery”

Казахстан, г. Алматы, ул. Бегалина, 38

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикаций. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, неразрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств и предметов медицинского назначения. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Репродуктивная медицина» обязательна.

## Содержание

От главного редактора 3

*Проблемы репродукции*

**Повышение имплантационного потенциала женщин с неудачными попытками использования вспомогательных репродуктивных технологий**

*Н. В. Коцабын, О. М. Макаrchук 4*

*Инновации в репродуктивной медицине*

**Эффективность комбинированной озono- и лазерной терапии в подготовке эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению у женщин с хронической вирусной инфекцией**

*В. М. Зуев, М. Т. Александров, Е. А. Калинина, В. Н. Николенко, Т. А. Джибладзе, Л. М. Рапопорт 8*

*Женское здоровье*

**Генитальный эндометриоз. Оптимизация лечения патологии шейки матки у женщин**

*А. А. Суханова 13*

**Течение постовариэктомиического синдрома**

*Н. Н. Кобзарь 18*

**Влияние интравагинального микронизированного прогестерона (Лютеина) на плацентацию, протекание беременности и родов у женщин, которым были сделаны преграavidарные лапароскопические операции по поводу внешнего генитального эндометриоза (ВГЭ)**

*С. Галич, О. Каланжова, Т. Чуева-Павловская 21*

*Эмбриология*

**Исследование качественных показателей ооцитов человека, как критерия успешной реализации витрификации в программах вспомогательных репродуктивных технологий**

*С. Б. Байкошкарова, М. К. Отарбаев, Н. Г. Рахметова 27*

*История ЭКО*

**Воспоминания о начале ЭКО в Казахстане** 32

*С. Б. Байкошкарова*

**Становление службы ВРТ в НЦАГиП** 35

*Л. С. Каюпова, Р. К. Валиев*

*Правила оформления статей 37*

## Content

*From the chief of editor*

*Problems of reproduction*

**Increasing of endometrial potential in women with failed in vitro fertilization attempts**

*N. V. Kotsabyn, O. M. Makarchuk*

*Innovations in reproductive medicine*

**The efficiency of combined ozone therapy in preparation of endometrium for IVF in women with chronic viral infection**

*V. M. Zuev, M. T. Aleksandrov, E. A. Kalinina, V. N. Nikolenko, T. A. Jibladze, L. M. Rapoport*

*Women's Health*

**Genital endometriosis. Optimizing treatment of cervical pathology in women**

*A. A. Suhanova*

**Postovariectomy syndrome development**

*N. N. Kobzar*

**Effect of intravaginal micronized progesterone (lutein) on placentation, pregnancy and childbirth in women who have undergone laparoscopic Pregravid surgery for external genital endometriosis (VGE)**

*S. Galich, O. Kalanzhova, T. Chuyeva-Pavlovskaya*

*Embryology*

**Qualitative research human oocytes, as a criterion of the success vitrification in programs of the assisted reproductive technologies**

*S. B. Baikoshkarova, M. K. Otarbayev, N. G. Rakhmetova*

*History of IVF*

**Memories of early IVF in Kazakhstan**

*S. B. Baykoshkarova*

**Becoming a service of ART in NTsAGiP**

*L. S. Kayupova, R. K. Valiev*

*Rules of registration articles*

## От главного редактора



**Локшин Вячеслав Нотанович,  
главный редактор, президент  
Казахстанской Ассоциации  
репродуктивной медицины**

### *Уважаемые коллеги!*

Очередной номер журнала выходит в год 20-летия ВРТ в нашей стране. За эти годы казахстанская репродуктивная медицина прошла свой непростой путь становления, достигнув уровня передовых стран мира. Маленькая команда энтузиастов-специалистов Городского центра репродукции человека под руководством его главного врача Тамары Муфтаховны Джусубалиевой в сложные 90-годы смогла практически с нуля создать первую лабораторию экстракорпорального оплодотворения, руководителем которой была назначена Салтанат Берденовна Байкошкарова, врачом репродуктологом Татьяна Павловна Рубашина. Благодаря хорошей предварительной подготовке в клинике проф. Здановского В. М. и его личной поддержке, уже в течение первого месяца казахстанские специалисты получили первую в нашей стране беременность в программе ЭКО. Из маленького отделения ЭКО клиника превратилась сначала в самостоятельный центр ЭКО, а затем и в Институт репродуктивной медицины.

Сегодня в стране выполняется более 5500 циклов ВРТ, зарегистрировано 18 клиник, имеющих лицензию на выполнение современных программ лечения бесплодия, работают около 300 специалистов и средних медицинских работников. В 2008 г. мы создали Ассоциацию репродуктивной медицины, стали полноправными членами Европейского консорциума ВРТ. Наши специалисты хорошо узнаваемы на самых крупных международных форумах. А ежегодный конгресс КАРМ стал основной площадкой для развития проблем лечения бесплодного брака во всем нашем большом Центрально-азиатском регионе. Имена В. Полумискова, Л. Бадельбаевой, Ш. Карибаевой, Р. Валиева, А. Ахметовой, В.Тарарака, Н. Тарарака, Д. Имтосими, Е. Поповой, А. Чистяковой, М. Шишиморовой, С. Тевкина, Р. Безрукова, В. Ким, И. Ким, Л. Р. Чаловой. стали олицетворением высокого профессионализма, современных подходов, а главное беззаветного доверия пациентов.

В прошлом году мы отметили первое 5-летие нашего журнала. Международный редакционный совет, присутствие на интернетовском сайте, международная регистрация и, конечно же, интересное современное содержание сделали издание заметным и ожидаемым на всем постсоветском пространстве.

В этом номере мы начинаем публиковать воспоминания лидеров ВРТ о создании первых клиник.

Нас ожидает интересный год, наполненный многими важными событиями, как в мире, так и в Казахстане. Репродуктивная медицина шагает семимильными шагами и мы имеем все основания быть активными участниками этого процесса.

Обращаясь к коллегам я призываю вас к активному сотрудничеству в рамках наших конференций и, конечно, же используя возможности нашего журнала.

Всего доброго, творческих вам успехов, дорогие коллеги!

С уважением, профессор В. Локшин,  
главный редактор,  
Президент Казахстанской Ассоциации  
репродуктивной медицины

UDC 618.177+618.177-089.888.11

## INCREASING OF ENDOMETRIAL POTENTIAL IN WOMEN WITH FAILED IN VITRO FERTILIZATION ATTEMPTS

N. V. Kotsabyn, O. M. Makarchuk

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology*

*Ukraine, Ivano-Frankivsk*

### ABSTRACT

The pressures of society, modern lifestyles and changes within the environment all combine to make it more difficult for couples to start a family, and subfertility appears to be becoming more common. Assisted reproduction treatment is, however, no more efficient, and possibly less effective, than normal human reproduction, with implantation rates of 20–30%. The aim of our study is to optimize the preparation of the endometrium for the in vitro fertilization program by studying the frequency and evaluation structure of intrauterine pathology in patients with failed IVF attempts. The field of our study covered women of reproductive age (23 to 40 years) who had two or more embryo transfers of fresh or cryopreserved embryos of good quality without positive result. The main study group consisted of 70 women, whom were held hysteroscopy with histological examination of endometrial biopsy during preparation for embryo transfer.

Comparison group consisted of 24 women, whom were offered the standard protocol of the endometrium preparation before the transfer of cryopreserved embryos.

Women of the main group with discovered intrauterine pathology had received appropriate therapy. Preparation of the endometrium before embryotransfer was performed to women of main and comparison groups according to conventional protocol.

In the group of women who had performed hysteroscopy with endometrial biopsy and adequate treatment of intrauterine pathology the percentage of patients who have had a positive  $\beta$ -hCG test was in 1,5 times higher than among comparison group women.

Percentage of early miscarriages among women who received differentiated endometrial preparation and adequate treatment of discovered intrauterine pathology was significantly (in 2,5 times) smaller.

**Key words:** *infertility, implantation, failed IVF attempts, hysteroscopy, endometrial biopsy.*

### INTRODUCTION

Nowadays, the main method that can effectively overcome any form of infertility is in vitro fertilization (IVF). However, not all IVF attempts result with pregnancies. The frequency of positive results after in vitro fertilization, according to the World Register, is about 20%, in some countries more than 30%.

Women with failed IVF attempts in the history are the special category of patients who require special attention and more thorough examination at the stage of selection of embryos, and the preparation of the endometrium before embryo transfer.

As it is known, positive IVF program depend on two factors - the quality of obtained embryos and anatomical and functional status of the endometrium, which determines its implantation potential. However, there are failures of implantation even when transferring embryos of good quality, which according to some researchers, may be because of pathological processes developing in the uterus and in the endometrium, including: chronic endometritis, endometrial polyps, hyperplastic processes [5 6]. The main functions of the endometrium are the implantation and the nidation of the embryo. There is no doubt that women with intrauterine pathology have reduced endometrial receptivity, and thus violated the conditions necessary for embryo implantation [2, 3].

Improving the effectiveness of existing treatments of infertility and the development of new approaches is impossible without studying the mechanisms of implantation regulation is one of the most vulnerable links in the establishment of symbiotic relationships of the embryo and the mother's body [3, 4].

### MATERIALS AND METHODS

The field of our study covered women of reproductive age (23 to 40 years) who had two or more embryo transfers of fresh or cryopreserved embryos of good quality without positive result. The average age of all women was 31.5 years. All women had no ultrasound signs of endometrial pathology: thickness in the second phase did not exceed 16 mm, endometrial-uterine factor was less than 0.3, homogeneous structure [1].

The main study group consisted of 70 women, whom were held hysteroscopy with endometrial biopsy during preparation for embryo transfer. Women in this group were divided into two subgroups: I - patients under 35 years, II - over 36 years. Materials of endometrial biopsies were transferred to the laboratory for histological examination.

Comparison group consisted of 24 women, whom were offered the standard protocol of the endometrium preparation before the transfer of cryopreserved embryos.

### RESULTS

Analyzing the histological findings in women of main group we establish significant percentage of intrauterine gynecological diseases (Table 1).

Table 1 - Hystopathological study of the endometrial biopsies of main group women

	I (under 35 years) (n=44)		II (over 36 years) (n=26)	
	Abs.	%	Abs.	%
Normal endometrium	12	27,3	7	26,9
Incomplete secretory transformation of the endometrium	13	29,5	3	11,5
Simple endometrial hyperplasia	1	2,3	2	7,7
Complex endometrial hyperplasia	10	22,7	6	23,1
Local endometrial hyperplasia	5	11,4	2	7,7
Functional glandular polyp	3	6,8	3	11,5
Chronic endometritis	2	4,5	4	15,4

In 4,5% patients of main group and in 3,8% patients of comparison group comorbidity was found.

Histological study of biopsy material showed the presence of hyperplastic processes in 43,2% of I and in 50% of women II subgroup of main group (functional glandular polyp – 6,8% and 11,5%, respectively, local endometrial hyperplasia - in 11,4% and 7,7%, complex endometrial hyperplasia - in 22,7% and 23,1%, simple endometrial hyperplasia – in 2,3% and 7,7%), as the result of chronic normo-estrogenic or relative (relative to the progesterone level) hyper-estrogenic anovulation.

Normal endometrium was found in 27,3% and 26,9% of women I and II subgroups, respectively. However, in 29,5% of women I subgroup was observed

disparity of endometrial morphological structure to the phase of the cycle. While among women of II subgroup this functional abnormality was observed only in 11, 5%. Among young reproductive age women (under 35 years) an endometrial problem of implantation very often is incomplete secretory transformation of endometrium, disparity of morphological transformations to the day of menstrual cycle.

Chronic inflammation was found in 15,4% of women II subgroup, and only in 4,5% of women I subgroup. This is clear

evidence of anamnesis with inflammatory diseases of ovaries and curettages of uterus cavity in women older age group (over 36 years).

Women of the main group with discovered intrauterine pathology had received injections of analog of gonadotropin releasing hormone 3 months (one injection of analog in dose 3,75 in 28 days), and patients with chronic inflammation of the endometrium additionally received course of anti-inflammatory therapy. Preparation of the endometrium before embryo transfer was performed to women of main and comparison groups according to conventional protocol.

Results of a differentiated approach to the preparation of implantation potential demonstrated positive  $\beta$ -hCG test in 36,7% of women the main group, which is 1,5 times higher than in the comparison group. The percentage of early miscarriage among comparison group women is significantly (in 2,5 times) higher than the data of respondents of the main group (Table 2). These facts undoubtedly prove the need for evaluation of the endometrium to achieve pregnancy in IVF programs, especially in women with failed IVF attempts in anamnesis.

Table 2 - Results of embriotransfers in women both groups

	Main group (n=70)		Comoarison group (n=24)	
	Abs.	%	Abs.	%
Positive $\beta$ -hCG test	22	36,7	6	25
Availability ovum ultrasound	20	33,3	6	25
Anembryonic gestation	2	3,3	1	4,2
Early miscarriages	3	5	3	12,5

### CONCLUSIONS

The most common endometrial pathology in women of all ages with failed IVF attempts in anamnesis is hyperplasia (complex endometrial hyperplasia, local endometrial hyperplasia, functional glandular polyp, simple endometrial hyperplasia).

On the second place, among younger women dominates incomplete transformation of the endometrium, among women older than 36 years - chronic inflammation.

In the group of women who had performed hysteroscopy with endometrial biopsy and adequate treatment of intrauterine pathology the percentage of patients who have had a positive  $\beta$ -hCG test was in 1,5 times higher than among comparison group women.

Percentage of early miscarriages among women who received differentiated endometrial preparation and adequate treatment of discovered intrauterine pathology was significantly (in 2,5 times) smaller.

## REFERENCES

1. *Compilation of the recommendations of the magazine «Reproductive endocrinology». Zaporozhan AN, Tatarchuk TF. Kiev, LLC «Trilist» 2012: 8-22.*
2. *Berestovoy OA, Veselovskii VV. Endometrium in assisted reproductive technologies programs: new approaches to the preparation with transdermal estradiol natural. Women's Health 2003; 16(4): 88-91.*
3. *Bessmertnaya VS, Samoilo V, Babichenko II, Serebrennikova KG, Musaeva MG. Estrogen and progesterone receptors in the endometrium of women with infertility. Herald Peoples' Friendship University, a series of Medicine 2007; 3: 48-52.*
4. *Gyulmamedova ID, Dotsenko OV, Chaika AV, Ilyin I E, Gyulmamedova EA. The use of markers of human implantation in clinical practice technologies. Collection of the Association of Obstetricians and Gynecologists Ukraine 2011: 233 - 238.*
5. *Korneev IE. Efficiency of infertility treatment in an outpatient setting. Obstetrics and Gynecology 2006; 2: 13-17.*
6. *Kulakov VI. Assisted reproduction: present and future. Obstetrics and Gynecology 2005; 1: 3-7.*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКЦИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ ҚОЛДАНУ БАҒЫТЫНДА ЖАСАҒАН ӘРЕКЕТТЕРІ СӘТСІЗ БОЛҒАН ӘЙЕЛДЕРДІҢ ИМПЛАНТАЦИЯЛЫҚ ӘЛЕУЕТІН АРТТЫРУ

**Н. В. Коцабын, О. М. Макачук**

*Дипломнан кейін білім беру факультеті (ДКБФ) Акушерлік және гинекология кафедрасы,  
Ивано-Франковск ұлттық медициналық университеті  
Украина, Ивано-Франковск*

Бүгінгі таңда, бедеуліктің іс жүзінде кез келген түрін тиімді түрде емдей алатын негізгі әдіс in vitro (ЭКО) болып табылады. Дегенмен, ЭКО әрекеттерінің барлығы бірдей жүктілікпен аяқталмайды. Дүниежүзілік тізілімнің дерегіне сүйенсек, in vitro арқылы ұрықтандырудан кейін оң нәтижелердің жиілігі шамамен 20%-ды құрайды, ал кейбір елдерде 30%-дан асады. Біздің зерттеуіміздің мақсаты – қосалқы репродукциялық технологияларды қолдану бағытында жасаған әрекеттері сәтсіз болған науқас әйелдердің жатыр ішілік патологиясының жиілігін зерттеу және құрылымын бағалау жолымен, in vitro арқылы ұрықтандыру бағдарламасын жүргізуге қатысты эндометрия дайындығын оңтайландыру болып табылады. Біздің зерттеуімізден кейін, екі немесе одан да көп эмбриотрансфері – оң нәтижесіз жоғары сапалы криоконсервацияланған эмбрион немесе жана эмбрион болған репродукциялық жастағы (23-40 жас аралығындағы) әйелдер қамтылды. Зерттеудің негізгі тобын 70 әйел құрады, оларға, криотасымалға дайындау тұрғысында эндометрия биопсиясымен гистероскопия жүргізілді.

Салыстыру тобын 24 әйел құрады, оларға криоконсервацияланған эмбриондарды тасымалдауға қатысты эндометрия стандартты дайындық сызбасы ұсынылды.

Жатыр ішілік патологиясы анықталған негізгі топтағы әйелдер тиісті терапияны алды. Негізгі топтағы және салыстыру тобындағы әйелдерге арналған эмбриотрансферге қатысты эндометрия дайындығы жалпы мақұлдаған хаттамаға сәйкес жүргізілді.

Эндометрия биопсиясымен гистероскопия жүргізілген және анықталған жатыр ішілік патологиясы барабар түрде емделген әйелдер тобында  $\beta$ -ХГЧ қатысты жүргізілген тесттің нәтижесі оң болған науқас әйелдердің пайызы салыстыру тобындағы әйелдермен салыстырғанда 1,5 есе жоғары.

Сараланған эндометрия дайындығы жүргізілген және анықталған жатыр ішілік патологиясы барабар түрде емделген әйелдердің арасында өздігінен пайда болатын ерте түсіктердің пайызы айтарлықтай (2,5 есе) төмен болды.

**Түйін сөздер:** бедеуліктің, имплантация, сәтсіз ЭКҰ әрекеттері, гистероскопия, эндометрия биопсиясымен.

## РЕЗЮМЕ

### ПОВЫШЕНИЕ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЖЕНЩИН С НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Н. В. Коцабын, О. М. Макачук**

*Кафедра акушерства и гинекологии ФПО, Ивано-Франковский национальный медицинский университет  
Украина, Ивано-Франковск*

На сегодняшний день основным методом, позволяющим эффективно лечить практически любые формы бесплодия является оплодотворение in vitro (ЭКО). Однако не все попытки ЭКО заканчиваются беременностями. Частота положительных результатов после оплодотворения in vitro по данным всемирного реестра составляет около 20%, в некоторых странах превышает 30%. Целью



нашего исследования является оптимизация подготовки эндометрия к проведению программы оплодотворения *in vitro*, путем изучения частоты и оценки структуры внутриматочной патологии у пациенток с безуспешными попытками вспомогательных репродуктивных технологий. Поле нашего исследования охватило женщин репродуктивного возраста (от 23 до 40 лет), у которых были два или более эмбриотрансферов свежими или криоконсервированными эмбрионами высокого качества без положительного результата. Основную группу исследования составили 70 женщин, которым была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия в плане подготовки к криопереносу.

Группу сравнения составили 24 женщины которым была предложена стандартная схема подготовки эндометрия к переносу криоконсервированных эмбрионов.

Женщины основной группы, у которых была выявлена внутриматочная патология получили соответствующую терапию. Подготовка эндометрия к эмбриотрансферу женщинам основной и группы сравнения проводилась согласно общепринятому протоколу.

В группе женщин, которым была проведена гистероскопия с биопсией эндометрия и адекватное лечение выявленной внутриматочной патологии процент пациенток с положительным тестом на  $\beta$ -ХГЧ, в 1,5 раза выше по сравнению с женщинами группы сравнения.

Процент ранних самопроизвольных выкидышей среди женщин, которым была проведена дифференцированная подготовка эндометрия и адекватное лечение выявленной внутриматочной патологии, был значимо (в 2,5 раза) меньше.

**Ключевые слова:** бесплодие, имплантация, неудачные попытки ЭКО, гистероскопия, биопсия эндометрия.

УДК 618.1

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ОЗОНО- И ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПОДГОТОВКЕ ЭНДОМЕТРИЯ К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.

В. М. Зуев, М. Т. Александров, Е. А. Калинина, В. Н. Николенко, Т. А. Джибладзе, Л. М. Рапопорт

*Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Институт физики твердого тела РАН, клиника репродуктивного здоровья «Арт-Эко»*

*Россия, Москва*

### АННОТАЦИЯ

В статье приведены наиболее значимые данные об этиологии хронического эндометрита и о роли вирусной инфекции в их патогенезе.

Представлена новая технология неинвазивной диагностики и мониторинга морфо-функционального состояния эндометрия на фоне бактериально-вирусных инфекций с использованием лазерной рамановской спектроскопии, разработанная авторами. Описана методика лечения хронических вирусных эндометритов с использованием озонотерапии. Приведены результаты лечения и некоторые механизмы улучшения структуры и функции эндометрия на фоне озонотерапии.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, вирусная инфекция, экстракорпоральное оплодотворение, лазерная рамановская спектроскопия, озono- и лазерная терапия.

Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) определяется совершившейся имплантацией плодного яйца и наступлением беременности. Существенным препятствием на пути к этой цели является хронический эндометрит. Известно, что у женщин репродуктивного возраста хронический эндометрит встречается в 80-90% случаев, при этом нарушение репродуктивной функции наблюдаются у 67% женщин, бесплодие - у (60-87%) пациенток, неудачные попытки ЭКО наблюдаются почти у 40% женщин, невынашивание беременности - у 60,5-86,7% женщин; более чем в 50% случаев хронический эндометрит возникает после выскабливаний матки по различным поводам - самопроизвольному прерыванию беременности, неразвивающейся беременности, повторных диагностических выскабливаниях и т.д.(5,6). Однако в последнее время клинические признаки хронического эндометрита с гистологическим подтверждением наблюдаются у женщин вовсе не имевших хирургических вмешательств на матке, как с диагностической, так и с лечебной целью. Вместе с тем, у данного контингента женщин имели место эпизоды воспалительных заболеваний бактериальной и вирусной инфекции, а многие страдают хроническими рецидивирующими вирусными инфекциями - герпесвирусной (33,6%), цитомегаловирусной(17,9%), папилломавирусной(12,2%), а также хламидийной(11,6%) и микоплазменной(9,9%) инфекциями. (Соснова Е.А., 2011) По данным официальной статистики заболеваемость генитальной герпетической инфекцией в РФ в 2002 составляла 18,2%, в 2004 -21,5%, в Москве в 2002 38,2%, в 2004 -28% (3)

Диагностика хронического эндометрита, как правило, не вызывает трудностей. Есть стандартный алгоритм диагностических мероприятий, главным из которых до настоящего времени было патоморфологическое подтверждение.

Но для этого необходимо иметь биологический субстрат - ткань эндометрия, которая получается в результате выскабливания стенок матки или биопсии. Последняя является наиболее щадящей. Между тем и то и другое - инвазивные хирургические манипуляции, оказывающие отрицательное влияние на состояние эндометрия.

В последнее недавнее время для диагностики воспалительных, дистрофических и опухолевых процессов женских половых органов стала применяться неинвазивная методика лазерной раман-спектральной диагностики, основанной на программном анализе спектров, полученных на основе физического явления - гигантского рамановского рассеяния.(Александров М.Т., 2007). Рамановское (неупругое) рассеяние света обусловлено неупругими столкновениями световых квантов с нейтральными возбуждениями исследуемого вещества. При таком столкновении спектр рамановского рассеяния органических молекул состоит из линий, отвечающих деформационным и валентным колебаниям химических связей углерода с другими элементами, как правило, водородом, кислородом и азотом, а также своеобразным колебаниям различных функциональных групп (гидроксильной - OH, аминогруппы -NH<sub>2</sub> и др.). В результате все органические молекулы проявляются в спектре рамановского рассеяния в виде кривых линий, каждая из которых отличается индивидуальной спектральной характеристикой и относительной интенсивностью. Такой набор спектральных характеристик позволяет проводить анализ тканей, в том числе эндометрия, и их состояние в реальном масштабе времени, т.е. на момент исследования. Принимая во внимание неинвазивный характер процедуры, подобная диагностика может выполняться многократно в качестве мониторинга в процессе лечения.

Лечение хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, в том числе хронического эндометрита, обусловленных вирусной инфекцией, представляет собой известные сложности, т.к. специфических целенаправленных противовирусных препаратов нет, а большинство из средств являются лекарственными препаратами энтерального и парентерального способов введения (виферон, генферон, галавит, аллокин-альфа, ацикловир и др.) и направлены на активацию клеточных и гуморальных факторов иммунитета, т.е. действуют опосредованно. Большинство препаратов хорошо переносятся, являются эффективными и активно применяются. Вместе с тем частое повторное их использование, а также повышенная алергизация населения ограничивают их применение и снижает эффективность.

Патоморфологические изменения в эндометрии, (нарушение пролиферации и секреции), обусловленные вирусной инвазией, имеют специфический характер, требуют не только системного, но и локального воздействия.

В случае хронического эндометрита вирусного или бактериально-вирусного происхождения, для достижения адекватной реабилитации эндометрия –нейтрализации и удаления вирусов, восстановления структуры и функции, кровоснабжения и иннервации, целесообразно воздействие непосредственно на эндометрий, т.к. «доставка» лекарственных препаратов к тканям (поверхностным эпителиальным и более глубоким –строме) эндометрия по измененному сосудистому руслу при хроническом эндометрите затруднена.

Одним из лечебных факторов, отвечающим современным требованиям при лечении воспалительных процессов вирусной и бактериально-вирусной этиологии является озонотерапия.

Результаты экспериментальных исследований, проведенных в 90-е годы, показали возможность эффективного клинического применения озонотерапии для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза вирусного происхождения, учитывая, что применение антибиотиков в данном случае неэффективно. Установлено, что озон оказывает разрушающее действие на вирус, на связь вируса с лимфоцитом и в отношении клеточных мембран оказывает патогенетическое влияние на редукцию фаз воспаления. Для экспериментально-теоретического обоснования комбинированного применения ОФР и антибактериальной терапии у больных с хроническим эндометритом бактериально-вирусного происхождения нами было проведено лабораторное исследование, в ходе которого оценивалось раздельное и комбинированное действие антибактериальных препаратов и озона в жидкой фазе на одноклеточные модели клетки «парамеций». Установлено, что наиболее выраженным цитотоксическим эффектом обладали комбинации антибактериальных препаратов с ОФР с концентрацией 2,5-3,5 мг/л, при которых наблюдалось немедленное разрушение клеток-моделей.

Таким образом, ОФР с концентрацией 1,0-3,5 мг/л обладает выраженным потенцирующим воздействием на цитотоксическую активность антибактериальных препаратов, ОФР с концентрацией в интервале 3,0-3,5 мг/л обладает собственным цитотоксическим эффектом, сравнимым с таковым при применении антибиотиков, комби-

нированное применение антибактериальных препаратов и ОФР достоверно усиливает бактерицидную активность проводимой терапии.

Клиническая и лабораторная оценка результатов лечения герпетической инфекции комбинированной (внутривенной и внутриматочной) озонотерапией показала выраженную редукцию проявлений генитального герпеса у больных с обострением и увеличение продолжительности ремиссий у больных с рецидивирующей и непрерывно-рецидивирующей формой течения до 12-18 месяцев. Динамика снижения титра антител (иммуноглобулины G) имеет общую направленность, однако темпы нормализации зависят от ряда факторов, в том числе от исходного состояния факторов иммунной и антиоксидантной защиты, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и др. Одновременно имела место иммунная коррекция в виде нормализации субпопуляций Т-клеток, снижение Ig M и стабилизации иммунного гомеостаза в целом.

Проведенные исследования показали, что озонотерапия позволяет эффективно проводить лечение бактериально-вирусной инфекции у женщин с хроническим эндометритом без применения антибактериальных препаратов.

#### ЛЕЧЕНИЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ОЗОНОТЕРАПИИ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) рассматривается в подавляющем большинстве случаев в качестве этиологического фактора рака шейки матки, влагалища и вульвы. Исследования последних лет показали, что эндометрий также вовлекается в воспалительный процесс. Исследования в области молекулярной биологии выявили роль вируса в механизме развития дисплазии и рака шейки матки. Выделены клеточные онкобелки E5, E6 и E7, активирующие трансформацию клеток. В связи с этим изменились принципиальные подходы к лечению патологии, ассоциированной с ВПЧ. Наряду с хирургическими методами (радио- и лазерная хирургия) принципиально важным является проведение противовирусной терапии. В этом отношении озонотерапия зарекомендовала себя эффективным методом лечения вирусных заболеваний. Обследование больных с хроническим эндометритом и вирусными инфекциями половых органов (ВПЧ, ВПГ, ЦМВ) выявило ослабление почти все звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Обнаружено снижение общего количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов (Т-хелперов), В-лимфоцитов, естественных киллеров. Отмечено существенное увеличение нулевых клеток (в 2 раза), снижение титров иммуноглобулинов А, М и G. Озонотерапия применялась в виде общей (внутривенного введения озонированного физиологического раствора (ОФР) и местной (аппликации озонидами или внутриматочного введения ОФР).

В результате лечения у больных с герпетической и папилломавирусной инфекцией имело место быстрое редуцирование клинических проявлений (высыпаний, зуда, жжения, уменьшение или исчезновение отдельных папиллом и кондилом). При лабораторном обследовании наблюдалось снижение титров антител к ЦМВ и ВПГ до нормальных показателей, а также нормализация показа-

телей клеточного и гуморального иммунитета (повышение количества лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, увеличение титров общих иммуноглобулинов).

Динамический мониторинг состояния эндометрия с помощью УЗИ и лазерной конверсионной диагностики показал увеличение толщины эндометрия, улучшение его структуры в секреторную фазу, восстановление и улучшение спектральных характеристик у 76% пациенток.

### **ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ**

Особого внимания в нашем исследовании заслуживали пациентки с бесплодием, хроническим эндометритом на фоне хронической вирусной инфекции, резистентные к проводимой ранее терапии. Анализ данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного обследования пациенток с нарушением репродуктивной функции, прошедших курс внутриматочной озono-лазерной терапии, показал целесообразность использования немедикаментозных физических факторов для лечения бесплодия после длительного безуспешного восстановления морфо-функционального состояния эндометрия традиционными способами, в том числе с помощью экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ).

При анализе анамнестических данных женщин с бесплодием, резистентным к проводимой ранее терапии, стало очевидным отсутствие у них видимых клинических признаков воспаления при отсутствии динамики роста и развития эндометрия в течение менструального цикла. При лабораторном обследовании у 37% пациенток имелись признаки хронической персистирующей герпетической инфекции и у 18% - признаки ВПЧ. При этом у всех этих женщин при кольпоскопии были обнаружены плоские папилломы шейки матки и признаки поражения плоского эпителия ВПЧ-инфекцией.

Из возможных факторов бесплодия у женщин данной группы могли быть патологические отклонения в состоянии эндометрия, в частности его функциональная несостоятельность, что может способствовать нарушению процесса имплантации blastocysts. Это предопределило необходимость изучения состояния эндометрия у женщин с бесплодием, резистентным к ранее проводимой терапии, а также поиска методов, обеспечивающих восстановление структурно-функциональной активности эндометрия.

Для уточнения функционального состояния эндометрия всем женщинам проводили пункционную биопсию эндометрия и его гистологическое исследование. С целью выявления состояния рецепторного аппарата иммуногистохимическим методом определяли уровень рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии. Выявленные при морфологическом исследовании материалов до начала лечения недостаточность фазы секреции и выраженная функциональная неполноценность эндометрия у 34,8% больных, вероятно, являлись одним из признаков несостоятельности эндометрия и, следовательно, возможной причиной нарушения имплантации эмбрионов.

Всем пациенткам с регулярным овуляторным циклом, но с отсутствием наступления беременности на фоне и после ранее проведенного лечения, проводился курс внутриматочной озono-лазерной терапии.

К числу возможных механизмов воздействия озона и низкоинтенсивного лазерного излучения можно отнести как прямые эффекты воздействия на эндометрий - активация метаболизма клеток и повышение их функциональной активности, стимуляция репаративных процессов, активация микроциркуляции и повышение уровня трофического обеспечения тканей, так и опосредованные пути.

После проведенного курса внутриматочной терапии, при гистологическом исследовании биоптатов эндометрия во вторую фазу менструального цикла признаки функциональной неполноценности эндометрия были выявлены лишь у 21,8% пациенток. При этом выраженных признаков недостаточности секреторной трансформации эндометрия после лечения не отмечалось ни в одном препарате.

Среди причин развития бесплодия в настоящее время все чаще внимание исследователей привлекает недостаточная чувствительность эндометрия к половым гормонам, а также возможность неполного их связывания со специфическими рецепторами. В этом процессе имеет значение не только уровень продукции гормонов и адекватное соотношение между эстрогеном и прогестероном в сыворотке крови, которое имеет индивидуальный характер в каждом конкретном случае, но и состояние функционально активных рецепторов.

Согласно результатам иммуногистохимического анализа, в результате проведения низкоинтенсивной внутриматочной озono-лазерной - терапии, в эндометрии пациенток произошли изменения в содержании эстрогеновых и прогестероновых рецепторов. Более чем у 60% женщин отмечено увеличение содержания прогестероновых рецепторов в строме, железах и покровном эпителии.

При ультразвуковом исследовании эндометрия было выявлено, что после проведения внутриматочной озono-лазеротерапии произошло достоверное увеличение толщины эндометрия во вторую фазу в среднем на  $2,2 \pm 0,45$  мм. Проведенное лечение положительно сказалось на состоянии эхоструктуры эндометрия, которая нормализовалась у 85% больных с первичным и у 92,3% со вторичным бесплодием.

При ультразвуковом исследовании яичников на фоне лечения у больных выявлялась тенденция к увеличению среднего диаметра желтого тела с  $16,5 \pm 0,7$  до  $21,8 \pm 1,5$  мм.

Анализ гемодинамических показателей после проведенного лечения в спиральных, базальных и маточных артериях выявил снижение средних значений сосудистого сопротивления соответственно с 0,50 до 0,47, с 0,64 до 0,56 и с 0,81 до 0,77. Снижение резистентности кровотока свидетельствует об активизации микроциркуляции после озono-лазерной терапии, при этом снижение его уровня не только в спиральных, но и в базальных артериях свидетельствует об активации метаболических и регенеративных процессов в эндометрии.

Повышение индекса резистентности в маточных артериях после лечения (с 0,77 до 0,82) можно косвенно рассматривать как тенденцию к восстановлению гормонального баланса, так как уровень ИР имеет обратно пропорциональную зависимость с уровнем эстрогенов в плазме крови.

При доплерометрическом исследовании кровотока в основных артериях функционирующих яичников (яичниковая, артерии стромы и желтого тела) после проведенного лечения также было выявлено снижение резистентности с 0,85 до 0,76; с 0,56 до 0,52 и с 0,49 до 0,45 соответственно.

При лазерной раман-спектральной диагностике эндометрия было зарегистрировано повышение индексов аэробности в среднем с 1,27 до 1,36 у.е., индексов пролиферации, в среднем с 3,1 до 6,5 у.е.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что эффективность проведенной комбинированной озонотерапии с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения у женщин с хроническим эндометритом на фоне хронической вирусной и бактериально-вирусной инфекции обусловлена, по-видимому, вирусолитическим, антибактериальным, иммуномодулирующим действием озона. Улучшение морфо-функционального состояния эндометрия связано с улучшением периферического кровотока за счет лазерной внутриматочной терапии, и, следовательно, улучшением перфузии эндометрия и доступа гормонов и регуляторов в его структуры, повышением уровня метаболизма и восстановлением физиологических соотношений рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии, необходимых для успешной имплантации эмбриона.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров М.Т., Афанасьев Р.А., Гапоненко О.Г., Козьма С.Ю., Кузьмин Г.П., Лизунова И.А., Паиков Е.П., Смирнова В.В., Хоменко В.А., Шабанова И.Ф. Лазерная флюоресцентная диагностика в медицине и биологии (теория и возможности применения). 2007. – 272с.
2. Александров М.Т., Бажанов Н.Н., Медведев Ю.А., Платонова В.В., Сергеев Ю.Н. –М., 2008, - 456 с.
3. Баринский И.Ф. Герпесвирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. - М., - 2004, С. 5-7.
4. Зуев В.М., Нишанян С.Ю., Джибладзе Т.А. Комбинированная внутриматочная озон-лазерная терапия в комплексном лечении женщин с бесплодием. Новые технологии в гинекологии. - М., - 2003, - С. 118-119.
5. Зуев В.М., Нишанян С.Ю., Побединский Н.М., Джибладзе Т.А. Влияние низкоинтенсивной лазерной терапии и озона на состояние рецепторного аппарата эндометрия женщин с нарушением репродуктивной функции. - Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004., - Т. 3, - № 1, - С. 57-6
6. Соснова Е.А. Преграavidарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, - 2011, - Т.10, - № 5., - С. 2-7.
7. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Титченко Л.И., Зароченцева Н.В., Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С. Лечение хронического эндометрита в преграavidарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. Пособие для врачей. - М., - 2007.

## REFERENCES

1. Aleksandrov M.T., Afanasev R.A., Gaponenko O.G., Kozma S.Yu., Kuzmin G.P., Lizunova I.A., Pashkov E.P., Smirnova V.V., Homenko V.A., Shabanova I.F. Lazernaya flyuorestsennaya diagnostika v meditsine i biologii (teoriya i vozmozhnosti primeneniya). 2007. – 272s.
2. Aleksandrov M.T., Bazhanov N.N., Medvedev Yu.A., Platonova V.V., Sergeev Yu.N. –M., 2008, - 456 s.
3. Barinskiy I.F. Gerpessvirusnyie infektsii – immunodefitsitnyie zabolevaniya XXI veka. Aktualnyie problemyi gerpessvirusnyih infektsiy. - M., - 2004, S. 5-7.
4. Zuev V.M., Nshanyan S.Yu., Dzhibladze T.A. Kombinirovannaya vnutrimatochnaya ozono-lazernaya terapiya v kompleksnom lechenii zhenshin s besplodiem. Novyye tehnologii v ginekologii. - M., - 2003, - S. 118-119.
5. Zuev V.M., Nshanyan S.Yu., Pobedinskiy N.M., Dzhibladze T.A. Vliyaniye nizkointensivnoy lazernoy terapii i ozona na sostoyaniye retseptornogo apparata endometriya zhenshin s narusheniem reproduktivnoy funktsii. - Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. - 2004., - Т. 3, - # 1, - S. 57-6
6. Sosnova E.A. Pregravidarnaya podgotovka patsientok s virusnyimi infektsiyami. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii, - 2011, - Т.10, - # 5., - S. 2-7.
7. Krasnopol'skiy V.I., Serova O.F., Titchenko L.I., Zarochentseva N.V., Ovchinnikova V.V., Menshikova N.S. Lechenie hronicheskogo endometrita v pregravidarnoy podgotovke zhenshin s nevyinashivaniem beremennosti. Posobie dlya vrachey. - M., - 2007.

**ТҮЙІНДЕМЕ****СОЗЫЛМАЛЫ ВИРУСТЫ ИНФЕКЦИЯСЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬДЫҚ  
ҰРЫҚТАНДЫРУ ЭНДРОМЕТРИЙ ДАЙЫНДАУДАҒЫ ОЗОНЫҢ ЖӘНЕ  
ЛАЗЕРЛІК ТЕРАПИЯНЫҢ АРАЛАС ТИІМДІЛІГІ.**

**В. М. Зувев, М. Т. Александров, Е. А. Калинина, В. Н. Николенко, Т. А. Джибладзе, Л. М. Рапопорт**  
*Бірінші МГМУ оларға. И. М. Сеченова, ЖАРАҚАТТАРДЫҢ қатты денелері физикалар Институты,  
қайта жасау денсаулықтар клиника « Арт-Эко »  
Ресей, Мәскеу*

Мақалада созылмалы эндометрит этиологиясы және олардың патогенезіндегі вирустық инфекциялардың аса маңызды рөлі келтірілген. Лазерлік раманов спектороскопияны пайдала отырып бактериялық және вирустық инфекциялардың фонында эндометрий морфо-функционалдық жаңа технология инвазиті емес диагностика және мониторинг енгізіліп, авторлары мен табылған. Озонды терапияны қолдану созылмалы вирус эндометритті емдеу тәсілін сипаттайды. Емдеудің және кейбір тетіктерінің нәтижелері фондағы озонды терапия бойынша эндометрии құрылымы мен функциясын жақсарту үшін қорытындылар жүргізілді.

**Түйін сөздер:** созылмалы эндометриті, вирустық инфекциялар, экстракорпоральді ұрықтандыру, лазерлік раман спектороскопия, лазерлік және озонотерапия.

**SUMMARY****THE EFFICIENCY OF COMBINED OZONE THERAPY IN PREPARATION  
OF ENDOMETRIUM FOR IVF IN WOMEN WITH CHRONIC VIRAL INFECTION**

**V. M. Zuev, M. T. Aleksandrov, E. A. Kalinin, V. N. Nikolenko, T. A. Jibladze, L. M. Rapoport**  
*First MG MU them. I. M. Sechenov Institute of Solid State Physics, reproductive health clinic "Art-Eco"  
Russia, Moscow*

The article presents the role of viral infection in chronic endometritis and IVF failure. New technology for noninvasive diagnostics and monitoring of morphological and functional activity of endometrium based on laser Raman spectroscopy developed by authors is announced. The ozone therapy technique is described. The results of treatment and some mechanisms for the improvement of endometrium are presented.

**Key words:** chronic endometritis, viral infection, IVF, laser Raman spectroscopy, ozone and laser therapy.

УДК 618.1

## ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН

А. А. Суханова

*Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им.П. Л. Шупика,*

*Украина, Киев*

### АННОТАЦИЯ

Генитальный эндометриоз и патология шейки матки, требующая использования локальных деструктивных методов лечения, являются одними из наиболее часто встречаемых гинекологических заболеваний в качестве самостоятельных нозологических единиц, так и в сочетании.

Лечение патологии шейки матки с использованием физико-инструментальных методов, зачастую приводит к обострению течения эндометриоза, появлению новых очагов, ухудшению клинической симптоматики. С другой стороны при генитальном эндометриозе отмечается замедление репаративных процессов на шейке матки, увеличение частоты рецидивов и отдаленных осложнений.

Таким образом, возникает необходимость оптимизации лечения патологии шейки матки при генитальном эндометриозе. Перспективным представляется использование препаратов прогестинового ряда в непрерывном режиме.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, генитальный эндометриоз, диеногест.

В настоящее время отмечается четкая тенденция к росту частоты генитального эндометриоза, который занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний [4, 12, 14]. Это заболевание постоянно прогрессирует, нарушает репродуктивную функцию и может в дальнейшем инвалидизировать женщину [1, 6, 21].

Частота эндометриоза в общей популяции женщин репродуктивного возраста, по данным различных исследователей, варьирует от 12 до 50% [1, 3, 13]. Реже заболевание встречается у многорожавших (27%) женщин, чаще у бесплодных (30-40%), преимущественно в возрасте 40-44 лет [2, 20]. Часто сочетается с другими формами наружно-внутреннего эндометриоза.

Эндокринная зависимость эндометриозидных гетеротопий не вызывает сомнений и гормональная терапия стала обязательной составляющей лечения эндометриозидной болезни [11, 22]. Наличие в эндометриозидных разрастаниях рецепторов к прогестерону, эстрогенам и андрогенам объясняет клиническую эффективность гормональной терапии, направленной на снижение повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [7, 18].

При гиперпродукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрогенов, на фоне угнетения клеточного и активизации гуморального иммунитета клетки пролиферируют, образуя очаги субэпителиального эндометриоза. Травма слизистой оболочки шейки матки создает условия для имплантации эндометриальных клеток.

Наиболее часто субэпителиальный эндометриоз возникает после диатермохирургических манипуляций и встречается, по данным различных авторов, в 0,8–17,8% случаев [5, 10, 15, 19].

Кольпоскопически при субэпителиальном эндометриозе определяются темно-красные, ограниченные, возвышающиеся образования различной формы и величины на фоне МПЭ, призматического или метаплазированного эпителия. В

лютеиновой фазе цикла могут быть менструальноподобные выделения из очагов эндометриоза [8, 16].

Гистологически имеют место железистые структуры эндометрия, кровоизлияния и мелкоклеточная инфильтрация подлежащей соединительной ткани [2].

При цитологическом исследовании видно большое количество эритроцитов и сосочковидных групп, тканевых компактных фрагментов мелких железистых клеток эндометриального происхождения [9].

Проблема эффективного лечения эндометриоза является одной из самых актуальных в современной гинекологии. В настоящее время наряду со ставшими уже традиционными медикаментозными методами лечения эндометриоза, такими как использование синтетических прогестинов, агонистов и антагонистов гонадотропных гормонов, активно применяется и изучается использование контрацептивных гормонов [3, 5, 12, 17].

С 2011 года в Украине для лечения эндометриоза активно применяется микронизированный диеногест (Визан, «Байер Фарма АГ», Германия). Существует лишь одно показание к применению - это лечение эндометриоза у женщин с установленным диагнозом. Диеногест — производное норгестостерона с антиандрогенной активностью, которая составляет приблизительно 1/3 активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке только с 10% относительного сродства прогестерона. Несмотря на низкую аффинность к рецептору прогестерона, диеногест имеет сильный прогестогенный эффект *in vivo*.

После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в сыворотке крови, составляющая 47 нг/мл, достигается примерно через 1,5 ч после однократного приема внутрь. Биодоступность составляет примерно 91%.

Диеногест связывается с альбумином плазмы и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) или кортикостероид-связывающим глобулином

## СУБЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ ШЕЙКИ МАТКИ



Рисунок 1 - Пациентка В. Состояние шейки матки через 7 мес после диатермоконизации.



Рисунок 2 - Пациентка Ю. Состояние шейки матки через 5 мес после диатермокоагуляции

(КСГ). В свободном виде находится 10% общей концентрации в сыворотке крови, тогда как около 90% неспецифически связаны с сывороточным альбумином.

Диеногест почти полностью метаболизируется известными путями метаболизма стероидов, преимущественно с образованием эндокринологически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является СУР3А4. Метаболиты выводятся очень быстро, таким образом, преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест. Скорость метаболического клиренса (Cl/F) из сыворотки крови составляет 64 мл/мин.

Концентрация диеногеста в сыворотке крови снижается двухфазно. Период полувыведения в терминальной фазе составляет приблизительно 9-10 ч. После приема внутрь в дозе 0,1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов, которые выделяются с мочой и фекалиями в соотношении примерно 3:1. Период полувыведения метаболитов при их экскреции с мочой составляет 14 ч. После приема внутрь приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней, причем основная часть выводится за первые 24 часа, преимущественно вместе с мочой.

Диеногест эффективен при лечении эндометриоза, уменьшая эндогенную продукцию эстрадиола и таким образом подавляя трофическое влияние эстрадиола на эндометрий. При непрерывном применении диеногест приводит к созданию гипоестрогенной, гипергестагенной эндокринной среды, которая вызывает начальную децидуализацию тканей эндометрия с дальнейшей атрофией эндометриодных очагов. Дополнительные свойства, такие как иммунологические и антиангиогенные эффекты, вероятно, содействуют ингибиторному влиянию диеногеста на пролиферацию клеток.

Прием диеногеста можно начать в любой день менструального цикла. Принимать по 2 мг ежедневно приблизительно в одно и то же время, не делая перерыва в применении препарата. Диеногест следует принимать регулярно, независимо от менструального кровотечения.

При воздействии на гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи и непосредственно на очаги эндометриоза преследуется цель – добиться их регресса. Известно, что под действием гормонов яичников происходят циклические изменения в эндометрии, а при отсутствии

гормонов или недостаточном их количестве наблюдается атрофия слизистой оболочки матки. Это справедливо и для эктопического эндометрия, хотя в нем циклические изменения менее выражены [10, 11].

По данным разных авторов частота патологии шейки матки колеблется в пределах от 20,0% до 50,0% у женщин фертильного возраста [2, 10]. При этом доброкачественные процессы (фоновая патология) составляют более 80%, предраковая патология (дисплазия эпителия шейки матки) – 18-19%, рак и подозрение на рак – в пределах 1-2%.

Таким образом, генитальный эндометриоз и патология шейки матки занимают лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний, снижают качество жизни, могут приводить к временной, а иногда и стойкой утрате трудоспособности у молодых женщин.

Вовлечение в патологический процесс нейроэндокринной, иммунной и других систем организма приводит к формированию патологической системы регуляции, нарушению менструальной, сексуальной и генеративной функций женского организма.

Поэтому на сегодняшний день остается весьма актуальной задача своевременной коррекции нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе для профилактики прогрессирования генитального эндометриоза и улучшения результатов лечения патологии шейки матки.

Цель исследования: повышение эффективности лечения предраковых процессов шейки матки при их сочетании с генитальным эндометриозом у женщин фертильного возраста, профилактика осложнений при использовании деструктивных методов лечения патологии шейки матки.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводился ретроспективный анализ 286 историй болезней у пациенток с патологией шейки матки. В исследовании участвовали 32 женщины в возрасте от 25 до 45 лет, имеющие симптомы генитального эндометриоза и патологию шейки матки, требующую использования одного из методов хирургического лечения.

Пациентки не имели противопоказаний для использования прогестинов и не применяли гормональную контрацепцию в течение последних 3-х месяцев до включения в исследование.



## КОМПЛЕКСНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Диагностические методы	
Основные методы	Дополнительные методы
Сбор анамнестических данных	Бактериоскопия и бактериология
Визуальная инспекция шейки матки	Вирусологическое обследование
Цитология	Гормональное обследование
Кольпоскопия	Кольпоцитология
Бимануальное исследование	Узи омт
Морфологическое исследование биопсийного материала	Гистероскопия

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ 286 историй болезни у пациенток с патологией шейки матки показал, что в 88 случаях (39%) имело место сочетание с генитальным эндометриозом. До 25 лет 12 пациенток (13,6%), 26-35 лет – 35 пациенток (39,8%), 36-50 лет – 41 пациентка (46,6%). В основной группе соответственно по возрастным категориям женщины распределились следующим образом: до 25 лет 4 пациентки (12,5%), 26-35 лет – 13 пациенток (40,6%), 36-50 лет – 15 пациенток (46,9%).

У пациенток группы сравнения применялись локальные деструктивные методы лечения патологии шейки матки при отсутствии медикаментозного лечения эндометриоза.

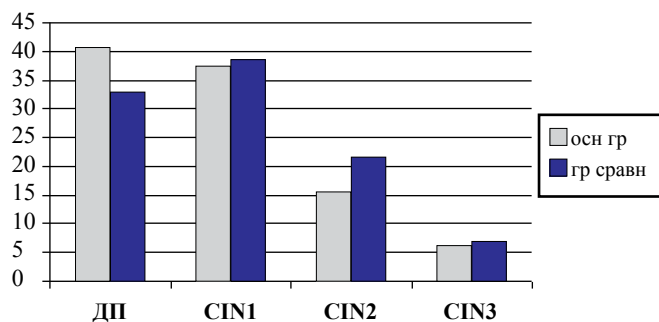


Рисунок 3 - Результаты диагностики патологии шейки матки

В нашем исследовании мы применяли в непрерывном режиме диеногест 2 мг (Визан) в течение 6 месяцев. На фоне приема препарата проводилось лечение патологии шейки матки одним из деструктивных методов лечения с учетом показаний и противопоказаний.

Полная эпителизация шейки матки через 4-5 недель наблюдалась у 93,8% пациенток основной группы и у 87,5% пациенток группы сравнения, через 6-7 недель у 100% и 93,2% соответственно. Через 8 недель у 8 (9,1%) пациенток группы сравнения отмечено рецидив диспластического процесса на шейке матки.

Отдаленные результаты лечения (через 6 месяцев): очаги субэпителиального эндометриоза не выявлены у пациенток основной группы, эндометриодные гетеротопии отмечены у 9 (10,2%) пациенток группы сравнения.

В проведенном клиническом исследовании было показано, что 24 пациентки (75%) женщин, получавших диеногест 2 мг (Визан) в пролонгированном режиме в течение 6 месяцев, отметили уменьшение выраженности симптомов эндометриоза, что было подтверждено инструментальными методами. Незначительное улучшение состояния указали 5 женщин (15,6%), 3 (9,4%) пациентки не отметили изменений в своем состоянии и уменьшении выраженности проявлений эндометриоза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ



Рисунок 4 - Дисплазия эпителия шейки матки до лечения, пациентка К.



Рисунок 5 - Состояние шейки матки пациентки К. после лечения

## ВЫВОДЫ

Применение диеногеста 2 мг (Визан) в непрерывном режиме на протяжении 6 месяцев у пациенток с генитальными эндометриозом при лечении патологии шейки матки деструктивными методами показало высокую эффективность терапии как в качестве самостоятельного метода, так и в качестве противорецидивной послеоперационной терапии.

Отмечена хорошая переносимость лечения, купирование основных клинических симптомов генитального эндометриоза (исчезновение дисменореи, уменьшение менструальной кровопотери, снижение выраженности болевого синдрома), высокое качество эпителизации и отсутствие рецидивов заболевания при лечении патологии шейки матки, сочетанной с генитальным эндометриозом, одним из деструктивных методов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Эндометриозы. - М.; Мед, 1998 – 320 с.
2. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии. Под ред. Коханевич Е.В. - М., - 2006, - С. 346-373.
3. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – С-Пб: ООО “Издательство Н-Л”, - 2002 – С. 152.
4. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку. Методичні рекомендації. МОЗ України. Академія медичних наук України. - К., - 2005, - С.33.
5. Иценко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. - М: МИА. - 2008. – 176 с.
6. Здоров'я України. Медична газета №5/1, - 2007, - С.74-75.
7. Е.Ф.Кира, И.И. Ермолинский, А. И. Мелько. Эндометриозная болезнь. Современные принципы лечения. РМЖ. - Том 6, - № 5, - 2004.
8. Русакевич П. С. Заболевания шейки матки.- Минск: Высшая школа, 2000. – 367 с.
9. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001, – С.410-434.
10. Сметник В.П. Фармакотерапия генитального эндометриоза. *Consilium medicum* – 2002, 4 (10): 8–12.
11. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Возможности использования комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме. *Гинекология* – 2007, - Т.9, - №3, - с. 28-30.
12. *American Family Physician*, - 2006, - vol. 74, p. 594-600.
13. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med* - 2006; 51: 3: 164–168.
14. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int* 2012; 78: 12: 956–960.
15. Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod* 2010; 25: 11: 2851–285
16. Laschke M.W, Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 5: 628–636.
17. Moodley M; Moodley J; Chetty R; Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Mar-Apr 2003, 13(2) p103-10.*
18. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
19. Nuovo J., Melnikow J., Willan A.R., Chan B.K. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000 Jan; 68(1): 25-33.
20. Rice V.M. Conventional medical therapies for endometriosis // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* - 2002.- V.955 –P. 343-352.
21. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 4: 720–726.
22. Shimizu Y., Takeuchi T., Mita S. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 693–701.
23. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (200) The investigation and management of endometriosis. Guideline July, 2000.

## REFERENCES

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Endometriozyi. - M.; Med, 1998 – 320 s.
2. Aktualnyie voprosyi akusherstva, ginekologii i reproduktologii. Pod red. Kohanevich E.V. - M., - 2006, - S. 346-373.
3. Baskakov V.P., Tsvelev Yu.V., Kira E.F. Endometrioidnaya bolezni. – S-Pb: ООО “Izdatelstvo N-L”, - 2002 – S. 152.
4. Genіtalniy endometrIoz u zhіnok reproductivnogo vіku. MetodichniI rekomendatsiyi. MOZ UkraYini. AkademIya medichnih nauk UkraYini. - K., - 2005, - S.33.
5. Ischenko A.I., Kudrina E.A. Endometrioz: diagnostika i lechenie. - M: MIA. - 2008. – 176 s.
6. Zdorov'ya UkraYini. Medichna gazeta № 5/1, - 2007, - S.74-75.
7. E.F.Kira, I.I. Ermolinskiy, A. I. Melko. Endometrioidnaya bolezni. Sovremennyye printsipy lecheniya. RMZh. - Tom 6, - № 5, - 2004.
8. Rusakevich P. S. Zabolevaniya sheyki matki.- Minsk: Vyisshaya shkola, 2000. – 367 s.
9. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachey. – M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2001, – S.410-434.

10. Smetnik V.P. Farmakoterapiya genitalnogo endometrioza. *Consilium medicum* – 2002, 4 (10): 8–12.
11. Tihomirov A.L., Oleynik Ch.G. Vozmozhnosti ispolzovaniya kombinirovannykh oralnykh kontratseptivov v prolongirovannom rezhime. *Ginekologiya* – 2007, - T.9, - №3, - s. 28-30.
12. *American Family Physician*, - 2006, - vol. 74, p. 594-600.
13. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med* - 2006; 51: 3: 164–168.
14. Campo S., Campo V., Benagiano G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int* 2012; 78: 12: 956–960.
15. Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod* 2010; 25: 11: 2851–285
16. Laschke M.W, Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 5: 628–636.
17. Moodley M; Moodley J; Chetty R; Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer Mar-Apr 2003, 13(2) p103-10.*
18. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
19. Nuovo J., Melnikow J., Willan A.R., Chan B.K. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000 Jan; 68(1): 25-33.
20. Rice V.M. Conventional medical therapies for endometriosis // *Ann. N–Y. Acad. Sci.* - 2002.- V.955 –P. 343-352.
21. Senapati S., Barnhart K. Managing endometriosis-associated infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54: 4: 720–726.
22. Shimizu Y., Takeuchi T., Mita S. et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 693–701.
23. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (200) *The investigation and management of endometriosis. Guideline July, 2000*

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ЖЫНЫС ЭНДРОМЕТРИЗЫ. ӘЙЕЛДЕРДЕГІ ЖАТЫР МОЙНЫНЫҢ ПАТОЛОГИЯСЫН ЕМДЕУІН ОҢТАЙЛАНДЫРУ.

А. А. Суханова

*НМАПО П. Л. Шупик атындағы акушерлік, гинекологиялық және ұрпақ өрбіту кафедрасы.  
Украина, Киев*

Жергілікті деструктивті емдеуді қолдануды талап ететін эндометриоз, жатыр мойнының патологиясы, оқшау бірлік, нозологиялық немесе аралас ең көп тараған гинекологиялық ауруларды бірі болып табылады.

Физикалық және аспаптық әдістерді қолдана отырып жатыр мойнының патологиясын емдеу жиі клиникалық белгілері нашарлауына, эндометриоздың асқынуы және жаңадан зақымдануы көрінісін әкеледі. Жыныс эндометриозы өзге де жағынан қайталануына және ұзақ мерзімді асқынулар жиілігінің баяулауы, жатыр мойны репаративті процестердің артуы белгіленген.

Осылайша, жыныс эндометриозы жатыр мойнының патологиясын емдеуін оңтайландыру қажеттілігі бар. Келешектегі үздіксіз режимде прогестин препаратын бірқатар пайдалану болып табылады.

**Түйін сөздер:** *Жатыр мойнының патологиясы, жыныс эндометриозы, диеногест.*

## SUMMARY

### GENITAL ENDOMETRIOSIS. OPTIMIZING TREATMENT OF CERVICAL PATHOLOGY IN WOMEN

A. A. Suhanova

*Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive NMAPE im. P. L. Shupika,  
Ukraine, Kiev*

Endometriosis and uterine cervix pathology, requiring the use of local destructive therapies are among the most common gynecological diseases, both as stand-alone pathology, or in combination.

Treatment of cervical pathology with the use of physical and instrumental methods often leads to exacerbation of endometriosis, the appearance of new lesions, worsening of clinical symptoms. On the other hand with genital endometriosis marked slowing of reparative processes in the cervix, increasing the frequency of relapses and long-term complications. Thus, there is a need to optimize the treatment of cervical pathology with genital endometriosis. Promising is the use of a number of drugs progestin in a continuous mode.

**Key words:** *pathology of the cervix, genital endometriosis, dienogest.*

УДК 618.1-089

## ТЕЧЕНИЕ ПОСТОВАРИЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н. Н. Кобзарь

*Казахстанско-Российский медицинский университет*

*Казахстан, Алматы*

### АННОТАЦИЯ

Постовариэктомический синдром развивается у 100 % женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии с придатками, причем, у каждой второй в тяжелой форме, что приводит к ухудшению качества жизни, угрожает снижением и утратой трудоспособности, повышением заболеваемости, инвалидизации женского населения, влечет за собой большие экономические потери. Назначение заместительной гормональной терапии в первые дни после операции предотвращает развитие клиники дефицита эстрогенов.

**Ключевые слова:** *постовариэктомический синдром, тотальная и субтотальная гистерэктомия с придатками.*

В последнее десятилетие растет частота заболеваний органов репродуктивной системы, при которых применяется радикальное хирургическое лечение. Кроме того, происходит омоложение контингента оперированных женщин. Согласно статистическим данным, в Швеции частота гистерэктомии (ГЭ) среди полостных гинекологических операций составляет 38%, в США – 36%, в Великобритании – 25%. В Дании ежегодно производится около 6000 ГЭ, 75% из которых выполняются у женщин моложе 50-летнего возраста (4). В России частота данной операции варьирует от 32,5% до 38,2% (1). ГЭ с придатками вызывает развитие эстрогендефицитных состояний, метаболического синдрома и остеопороза. Результаты проспективного когортного исследования Nurses' Health Study показали двукратное увеличение риска ишемической болезни сердца у пациенток, перенесших радикальную ГЭ и не принимавших ЗГТ по сравнению с женщинами с естественной менопаузой, также не использовавших ЗГТ. Для женщин, перенесших ГЭ до наступления возраста естественной менопаузы, вероятность смерти от ИБС составляет 38% (5). Снижение качества жизни больных, обусловленное нейро-вегетативными, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями, манифестация соматической патологии, обусловленная хирургической менопаузой, приходится на период расцвета профессиональной деятельности женщин, когда ограничения трудоспособности особенно дорого обходятся обществу. В связи с повышенным риском кардиоваскулярных расстройств и остеопороза у женщин с наступлением менопаузы в 40-45 лет, Международное общество по менопаузе в 2007г. выделило в качестве самостоятельного показателя для проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) спонтанную или хирургическую менопаузу в возрасте до 45 лет, независимо от наличия менопаузальных симптомов (3).

Исследования проведенные в г. Алматы показали, что ежегодно проводится в среднем 1234 операций на репродуктивных органах, из них 324, что составляет 26,3%, это вмешательства в объеме тотальной и субтотальной ГЭ с придатками. Все эти пациентки должны быть поставлены на диспансерный учет для комплексного обследования и проведения терапии. Однако, на момент исследования, только 20 женщин состояли на учете у

гинеколога. Диспансерное наблюдение за пациентками с хирургической менопаузой в г. Алматы ведется на низком уровне, только незначительная их часть получает этиотропное лечение (2).

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту различных проявлений постовариэктомического синдрома у женщин после тотальной и субтотальной ГЭ с придатками.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено анкетирование 98 женщин в возрасте от 40 до 50 лет, обратившихся в поликлиники и частные медицинские центры г. Алматы после ГЭ с придатками. Средний возраст пациенток  $45,8 \pm 0,9$  лет. Возраст, когда была сделана операция, составил  $42,6 \pm 1,3$  лет. После операции пациентки на диспансерном учете у гинеколога не состояли, лечение не получали. Из них у 70 произведена тотальная, у 28 субтотальная ГЭ, что соответственно составило 71,4% и 28,6%. Показаниями к оперативному лечению служили доброкачественные опухоли матки и придатков, эндометриоз. Срок после операции составил 5 и более лет. Анкеты содержали вопросы, в том числе о времени проявления клиники постовариэктомического синдрома, определялась его тяжесть с использованием модифицированного менопаузального индекса-ММИ (Е.В.Уварова, 1983): 12-34 балла - слабая степень, 35-58 - умеренная и более 58 баллов-тяжелая степень. Определялась частота и степень тяжести проявления нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов в отдельности и их сумма в баллах. Классификация нейровегетативных симптомов по степени тяжести: 10-20 баллов - слабая степень, 21-30 - умеренная и более 30 баллов - тяжелая степень; обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы: 1-7 баллов-слабая, 8-14- умеренная и более 14 баллов-тяжелая степень.

### КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ИЗ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Из обследования были исключены пациентки, имеющие в анамнезе до оперативного лечения экстрагенитальные заболевания: артериальную гипертензию, клинические формы ишемической болезни сердца, сахарного диабета I типа, бронхиальную астму, тяжелые

заболевания легких, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, заболевания щитовидной железы, протекающие с нарушениями ее функции, мигрень, эпилепсию, нарушения мозгового кровообращения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ степени тяжести постовариэктомиического синдрома по шкале оценки ММИ (таблица 1)

Таблица 1 - Оценка менопаузального индекса

Показатель	Шкала оценки менопаузального индекса, баллы				всего
	до 11	12-34 слабая степень	35-58 умеренная степень	более 58 тяжелая степень	
Количество пациенток абс. число	0	15	28	55	98
Частота, %	0	15,3±3,6%,	28,6±4,6%	56,1±5,0%.	100

Как видно из представленной таблицы 1, проявления постовариэктомиического синдрома (оценка ММИ в 12 и более баллов) имели место у 100 % пациенток. Слабая степень проявления наблюдалась только у 15 женщин, умеренная у 28-и, тяжелая степень у 55, что соответственно составило 15,3±3,6%, 28,7±4,6% и 56,0±5,0%. Наиболее частыми и ранними симптомами при выключении функции яичников явились «приливы» с обильным потоотделением и повышением артериального давления, в большинстве случаев сопровождающееся тахикардией. У 20 пациенток, что составило 20,4±4,1%, возникновение приливов отмечено уже к концу 7 суток после операции, у остальных приливы появлялись к концу 1 месяца. Сильным психотравмирующим фактором явился факт удаления матки, что привело у ряда женщин к развитию комплекса неполноценности. Эмоциональные расстройства по поводу удаления матки отмечали более молодые пациентки. В случаях, когда пациентки длительное время страдали гиперполименореей, анемией удаление матки воспринималось с облегчением. Пси-

хоэмоциональные симптомы: утомляемость, снижение памяти, слезливость, возбудимость, навязчивые идеи, изменчивость настроения, снижение либидо, страхи, депрессия зарегистрированы у 94 пациенток, что составило 95,9±2,0%. Наибольший страх вызвала мысль о невозможности после операции ведения половой жизни. Большинство женщин сообщали своим мужьям об объеме проведенной операции, но каждая третья пациентка не ставила мужа в известность. Среди отдаленных последствий гистерэктомии с придатками оказываются значимыми не только нейро-вегетативные и психо-эмоциональные нарушения. Основное воздействие на показатели качества жизни в отдаленные сроки после хирургического вмешательства оказывают полисимптомные обменно-эндокринные расстройства (ожирение, тиреоидная дисфункция, сахарный диабет, мышечно-суставные боли, сухость кожных покровов, жажда, атрофия гениталий, гиперплазия молочных желез). Обменно-эндокринные нарушения наблюдались у 91 пациентки, что составило 92,8±2,6%.

Таблица 2 - Частота различных проявлений постовариэктомиического синдрома, в зависимости от длительности послеоперационного периода.

Сроки после операции	Нейровегетативные симптомы		Психоэмоциональные симптомы		Обменно-эндокринные симптомы	
	абс	%	абс	%	абс	%
через 1 год	98	100,0	94	95,9±2,0	21	21,4±4,1
через 3 года	62	63,3±4,9	54	55,1±5,0	64	65,3±4,8
через 5 лет	43	43,9±5,0	45	45,9±5,0	91	92,8±2,6

Через 1 и 3 года после операции величина ММИ обусловлена в первую очередь нейро-вегетативными и психоэмоциональными проявлениями, через 5 лет тяжесть менопаузальных нарушений определяют в основном метаболические расстройства.

Таким образом, постовариэктомиический синдром развивается у 100,0% женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии с придатками, причем, у каждой второй в тяжелой форме. С течением времени, наряду с нейровегетативными и психоэмоциональными нарушениями появляются метаболические расстройства, которые начинают превалировать и значительно ухуд-

шают качество жизни. Оперативное лечение, избавляя женщину от одних страданий, одновременно приводит к ухудшению качества жизни, угрожает снижением и утратой трудоспособности, повышением заболеваемости, инвалидизации женского населения, влечет за собой большие экономические потери, превращая операцию по удалению матки из частной проблемы отдельной женщины в серьезную медико-социальную проблему современности. После операции гинекологи с пациентками не обсуждали вопрос о необходимости проведения заместительной гормональной терапии. Основное лечение постовариэктомиического синдрома заключается

в назначении препаратов заместительной гормональной терапии. Ее можно начинать на 2-4-е сутки после операции. Назначение заместительной гормональной терапии в первые дни после операции предотвращает развитие клиники дефицита эстрогенов. Отсутствие матки позволяет использовать монотерапию эстрогенами. Обращает внимание факт, что каждая третья пациентка обращалась к терапевтам по поводу различных жалоб, но к ги-

некологам направлены не были, следовательно, они не получали этиопатогенетической терапии.

Для решения данных проблем необходим системный подход со стороны организаторов здравоохранения, врачей разных специальностей (акушеров-гинекологов, терапевтов, эндокринологов, травматологов), что позволит улучшить качество жизни женщин после операций на репродуктивных органах.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимова А.В. Особенности соматической патологии и психоэмоционального статуса пациенток с хирургической менопаузой: Дисс. ...к.мед.наук. - М., - 2006. - 118 с.
2. Кобзарь Н.Н. Качество диспансеризации и лечения женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой. Проблемы и пути решения. *Акушерство, гинекология и перинатология*. - 2010, - №1, - С. 41-46.
3. Сметник В.П. Критерии репродуктивного старения женщин. *Consilium medicum*. - 2013, - Т. 15, - № 6. - С. 7-8.
4. Daniel Altman, Fredrik Granath, Sven Cnattingius, and Christian Falconer. *Lancet, The*, 2007-10-27, Volume 370, Issue 9597, Pages 1494-1499
5. Kallen A.N., Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. - 2011, - 23:258-267.

### REFERENCES

1. Akimova A.V. Osobennosti somaticheskoy patologii i psihoemotsionalnogo statusa patsientok s hirurgicheskoy menopauzoy: Diss. ...k.med.nauk. - M., - 2006. - 118 s.
2. Kobzar N.N. Kachestvo dispanserizatsii i lecheniya zhenshin s klimaktericheskim sindromom i hirurgicheskoy menopauzoy. Problemy i puti resheniya. *Akusherstvo, ginekologiya i perinatologiya*. - 2010, - №1, - S. 41-46.
3. Smetnik V.P. Kriterii reproductivnogo stareniya zhenshin. *Consilium medicum*. - 2013, - T. 15, - № 6. - S. 7-8.
4. Daniel Altman, Fredrik Granath, Sven Cnattingius, and Christian Falconer. *Lancet, The*, 2007-10-27, Volume 370, Issue 9597, Pages 1494-1499
5. Kallen A.N., Pal L. Cardiovascular disease and ovarian function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. - 2011, - 23:258-267.

## ТҮЙІНДЕМЕ

### ПОСТОВАРИЭКТОМИЯЛЫҚ СИНДРОМЫНЫҢ АҒЫСЫ

**Н. Н. Кобзарь**

*Қазақстан-Ресей медициналық университеті*

*Қазақстан, Алматы*

Постовариэктомиялық синдром 100.0% әйелдердің тотальді және субтотальді қосалқыларының гистроэктомиясынан кейін дамуы әрбір екінші әйелде ауыр түрде болады, оның зардаптарынан өмір сапасының нашарлауына әкеледі. Еңбекке жарамсыздық қаупін тудырады, аурудың өсуіне әкеледі, әйел адамдардың мүгедектікке түсуі үлкен экономикалық шығынға әкеп соғады. Отадан кейінгі алғашқы күндері гормональді терапияның орнын тағайындау клиникалық эстрогендердің тапшылығының дамуына жол бермейді.

**Түйін сөздер:** *постовариэктомиялық синдромы, тотальді және субтотальді қосалқыларының гистроэктомиясы.*

## SUMMARY

### POSTOVARIECTOMY SYNDROME DEVELOPMENT

**N. N. Kobzar**

*Kazakh – Russian Medical University*

*Kazakhstan, Almaty*

Postovariectomy syndrome develops in 100.0% of women following total and subtotal hysterectomy and uterine adnexa, and in every second woman in severe form, thus entailing life quality worsening, disablement, higher morbidity rate and disability of female population as well as considerable economic losses.

Initiation of hormone replacement therapy in the first days after surgery prevents development of estrogen deficiency.

**Key words:** *Postovariectomy syndrome, total and subtotal hysterectomy and uterine adnexa parovarium.*

УДК 618.1

## ВЛИЯНИЕ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА (ЛЮТЕИНА) НА ПЛАЦЕНТАЦИЮ, ПРОТЕКАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, КОТОРЫМ БЫЛИ СДЕЛАНЫ ПРЕГРАВИДАРНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ ВНЕШНЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (ВГЭ)

С. Галич, О. Каланжова, Т. Чуева-Павловская

*Кафедра акушерства, Одесский медицинский университет*

*Украина, Одесса*

### АННОТАЦИЯ

Женщины, у которых беременность наступила после осуществления предгравидарных лапароскопических операций по удалению генитального эндометриоза, обоснованно относятся к группе риска и требуют применения эффективных мер относительно снижения частоты невынашивания и перинатальной патологии.

**Ключевые слова:** интравагинальный микронизированный прогестерон, Лютеина, плацентация, беременность, роды, лапароскопические операции, эндометриоз.

### МЕТОДЫ

Обследовано 160 женщин, которые на протяжении 2003-2013 годов вынашивали беременность после лапароскопического лечения генитального эндометриоза (ГЭ). Из них 140 в предгравидарном периоде и в течение первого триместра беременности профилактически получали ежедневно 100 мг интравагинального микронизированного прогестерона (Лютеина), еще 40 такой профилактики не получали и были отнесены к группе сравнения. Проанализировано течение беременности, родов, состояние новорожденных и особенности плацентации пациенток обеих групп по сравнению с показателями 20 здоровых беременных женщин.

### РЕЗУЛЬТАТ

Профилактика Лютеиной обеспечила минимизацию частоты угрозы прерывания беременности ( $17,5\% \pm 1,02$ ) у пациенток, получивших ее в отличие от пациенток, которые профилактику не получали ( $80,0 \pm 0,76$ ,  $p < 0,001$ ). Установлено десятикратное уменьшение частоты дисфункции плаценты ( $5,0 \pm 0,25\%$  против  $50,0 \pm 0,96\%$ ,  $p < 0,05$ ), двукратное уменьшение частоты преждевременных родов ( $10,83\%$  против  $22,5\%$ ,  $p < 0,05$ ), кесарева сечения ( $18,3\%$  против  $47,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), дискоординации родовой деятельности ( $4,17 \pm 0,78$  против  $15,00 \pm 0,58$ ,  $p < 0,001$ ) у беременных основной группы. Новорожденным детям пролеченных женщин были присущи средние показатели массы тела ( $3386 \pm 117,34$ ), которые не отличались от таковых у детей контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Преимущественно удовлетворительное состояние детей было обусловлено благоприятной плацентацией, характерной для женщин, которые профилактически получали прогестерон.

### ВЫВОДЫ

Профилактическое применение интравагинального микронизированного прогестерона у женщин, которым сделаны предгравидарные лапароскопические операции по поводу генитального эндометриоза, ассоциировано с уменьшением частоты угрозы прерывания и невынашивания беременности, плацентарной дисфункции, дискоординации родовой деятельности и способствует своевременному рождению здоровых детей с нормальной массой тела.

Генитальный эндометриоз занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии, демонстрируя ежегодную распространенность заболевания среди женщин репродуктивного возраста на 6-10% [1, 2, 3]. Развитие малоинвазивных лапароскопических технологий в значительной степени способствовало эффективному лечению эндометриоза [1, 4, 5, 6]. Сочетание предгравидарных операций по удалению эндометриоидных гетеротопий с гормональной терапией значительным образом решает проблему бесплодия у таких пациенток [1, 7], которых специалисты справедливо относят к группе высокого риска невынашивания и возникновения перинатальной патологии [8, 9, 10, 11]. Известно, что частота невынашивания среди пациенток с генитальным эндометриозом достигает 75% при значительно более низких показателях в популяции (15-25%) [9, 12]. При наличии генитального эндометриоза прерывание беременности в 85% случаев наступает в I триместре, остальные 15% женщин не донашивают беременность во II и III триместрах [8, 12]. Ведущая роль в генезисе невынашивания беременности при генитальном эндометриозе принадлежит гормональной дисфункции, обусловленной предгравидарной недостаточностью лютеиновой фазы, низкими показателями прогестерона и других гормонов беременности, нарушениями функций эндометрия [7, 11]. Секреторная и рецепторная неполноценность эндометрия

вместе с аутоиммунной агрессией, присущие пациенткам с генитальным эндометриозом, ведут к нарушениям имплантации, нидации и плацентации, могут вызывать развитие первичной плацентарной дисфункции [8, 10, 13, 14]. Неполюценная плацентация, в свою очередь, обуславливает нарушение адаптации к беременности, ограничивает компенсаторные возможности плаценты, приводит к углублению плацентарной дисфункции, синдрома задержки роста плода, а в тяжелых случаях – к его антенатальной гибели [15]. Предыдущими исследованиями продемонстрирована эффективность использования эндогенного прогестерона для обеспечения полноценной имплантации у пациенток с привычным невынашиванием, что требует тщательного исследования перспектив при применении у пациенток, беременность у которых наступила вследствие предгравидарного лапароскопического лечения генитального эндометриоза [16, 17, 18].

Целью исследования было оценить эффективность применения интравагинальной формы инновационного микронизированного прогестерона (Лютеина) для обеспечения полноценной плацентации, предупреждения течения беременности и родов у пациенток, перенесших предгравидарные эндоскопические операции по поводу генитального эндометриоза.

Исследование осуществлено в течение 2003-2013 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 Одесского национального медицинского университета. Протокол исследования утвержден Комиссией по вопросам биоэтики Одесского государственного медицинского университета, пациентки предоставляли информированное согласие для проведения исследования. Основную группу исследования составили 120 беременных пациенток, которым в предгравидарном периоде осуществлено лапароскопическое удаление эндометриодных гетеротопий по поводу внешнего генитального эндометриоза (ОГ). Базовая терапия заключалась в ежедневном применении 100 мг микронизированного прогестерона (Лютеина) интравагинально до и в течение первого триместра беременности. При возникновении симптомов угрозы прерывания беременности доза увеличивалась до 200 мг в сутки [19]. С целью оценки эффективности лечения клинические показатели сравнивали с подобными среди беременных, которым были сделаны предгравидарные операции по поводу эндометриоза без дальнейшего применения прогестерона – группа сравнения (ГС – 40 беременных). В качестве контрольной выступала группа здоровых пациенток без осложненного анамнеза (КГ-20 беременных). Группы были рандомизированы по возрасту и социальному положению.

Анализировали жалобы женщин, регистрировали признаки угрозы прерывания беременности (боли, кровотечение, ретрохориальные гематомы), осуществляли доплерометрию кровотока в пупочной артерии плода, сравнивали особенности течения и исходы беременности. Особенности плацентации изучали во время беременности с помощью ультразвуковой плацентометрии, уточняли после рождения путем макроскопического осмотра и морфометрии (органометрический метод определения массы и размеров плацент, высчитывание плацентарно-плодового коэффициента – ППК) [20]. Ста-

тистическая обработка полученных данных проводилась из полученного значения доверительного интервала 0,95 ( $p < 0,05$ ) с применением критерия Стьюдента.

Все беременные женщины, которые получали интравагинально микронизированный прогестерон (Лютеина), хорошо переносили лечение, побочных реакций и индивидуальной непереносимости или отказа от приема препарата зарегистрировано не было. В течение первого триместра беременные ОГ чувствовали боли внизу живота в ( $17,5\% \pm 1,02$ ) случаев, что не отличалось от частоты этой жалобы среди здоровых беременных КГ ( $14,3 \pm 1,23\%$ ), в отличие от пациенток ГС, среди которых преобладал болевой синдром ( $80,0 \pm 0,76$ ,  $p < 0,001$ ), ( $p > 0,05$ ). Пациенток ГС, кроме боли, беспокоили кровянистые выделения из половых путей ( $76,0\% \pm 0,76$ ), а при ультразвуковом исследовании у ( $17,5\%$ ) из них обнаруживалась ретрохориальная гематома, что не отмечалось среди женщин ОГ и КГ.

Клиническая регрессия признаков угрозы прерывания беременности под влиянием дополнительно назначенного интравагинального прогестерона (200 мг в сутки) у женщин ОГ и КГ наступала достоверно быстрее ( $3,5 \pm 0,4$  и  $3,4 \pm 0,2$  суток,  $p > 0,05$ ), чем у беременных ГС ( $5,7 \pm 0,6$  суток) ( $p < 0,05$ ). При этом полной регрессии клинических проявлений угрозы прерывания беременности в течение первого триместра гестации удалось достичь только у ( $20,0\% \pm 0,4$ ) пациенток ГС, тогда как дополнительное назначение прогестерона было эффективным для всех беременных ОГ и КГ. Возобновление кровянистых выделений из половых путей после прекращения лечения было зарегистрировано у ( $17,5\% \pm 1,0$ ) женщин, исключительно ГС. Достоверно чаще повторный курс лечения угрозы прерывания беременности в течение II в триместра вынуждены были получать преимущественно представительницы ГС ( $64,0 \pm 0,11\%$ ) ( $p < 0,05$ ) при минимальной частоте таких ситуаций среди пациенток ОГ ( $10,7 \pm 1,32\%$ ) и КГ ( $8,6 \pm 0,03\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Угроза преждевременных родов в III триместре требовала дополнительного назначения прогестерона только у женщин ГС ( $32,0 \pm 0,21\%$ ). При этом у ( $22,5\% \pm 0,11$ ) из них терапия была неэффективной, в результате чего произошли преждевременные роды ( $p < 0,05$ ).

Изучение доплерометрических показателей кровотока в пупочной артерии плода показало, что частота нарушений кровотока среди пациенток ОГ ( $7,1 \pm 1,02\%$ ) достоверно не отличалась от таковой в группе контроля (КГ –  $5,7 \pm 1,76\%$ ,  $p < 0,05$ ). Вместо этого нарушения кровотока определялись у подавляющего числа пациенток ГС ( $80,0 \pm 0,96\%$ ,) ( $p < 0,001$ ).

Плацентарная дисфункция (ПД) была диагностирована пренатально у ( $5,0 \pm 0,25\%$ ) пациенток ОГ и ( $5,0 \pm 0,21\%$ ) беременных КГ, при достоверно более высоких показателях этого осложнения в ГС 20 ( $50,0 \pm 0,96\%$ ) ( $p < 0,05$ ). При этом для беременных ОГ характерными были благоприятные клинические проявления ПД в виде умеренного маловодия ( $2,5\%$ ) и антенатального дистресса плода ( $2,5\%$ ). У беременных ГС проявления ПД были выразительными и заключались в развитии синдрома задержки роста плода (СЗРП) I степени ( $25,0\%$ ), сочетании СЗРП I степени с антенатальным дистрессом плода ( $10,0\%$ ) и СЗРП II степени с маловодием – ( $15,0\%$ ).



Подавляющее большинство беременностей в группах исследования завершилось срочными родами: (89,17%) в ОГ; (77,5%) в ГП и (95,0%) в КГ (таблица 1). Преждевременные роды произошли у (10,83%) женщин ОГ и у (22,5%) женщин ГС, ( $p < 0,05$ ) при минимальной частоте преждевременных родов в КГ (4,0%). Частота операции кесарева сечения среди пациенток ОГ составила (18,3%), достигала (47,5%) у беременных ГС ( $p < 0,001$ ) при минимальной частоте оперативного родоразрешения в КГ (14,0%). В отличие от КГ у пациенток ОГ и ГС роды

чаще осложнялись преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), слабостью родовой деятельности, аномальными (более 0,5% от массы тела) кровопотерями. Однако у пациенток ОГ роды достоверно реже усложнялись дискоординацией родовой деятельности (4,17% против 20,00% в ГС и 10,0% в КГ). Достоверно меньше случаев интранатального дистресса плода зарегистрировано среди пациенток ОГ ( $7,50 \pm 0,87$ ), чем среди женщин ГС ( $17,50 \pm 0,77$ ), что, безусловно, повлияло на показатель частоты кесарева сечения.

Таблица 1 - Особенности протекания родов в исследованиях пациенток

Протекание родов	Основная группа (n=120)	Группа сравнения (n=40)	Контрольная группа (n=20)
	%	%	%
Срочные роды	89,17±0,67	77,5±0,67	95,0±0,69
Преждевременные роды	10,83±0,78*	22,5±0,78*#	5,0±0,71
ПРПО	35,00±0,86*	38,78±0,66*	10,0±0,67
Аномалии родовой деятельности:- слабость - дискоординация	45,83±0,46*	47,59±0,78*	20,00±0,53
	20,83±1,02*	20,00±1,1*	10,0±1,55
	4,17±0,78*	15,00±0,58*#	10,00±0,95
Интранатальный дистресс плода	7,50±0,87	17,50±0,77*#	5,00±0,27
Преждевременное отслоение плаценты	3,33±0,78	5,00±0,33	5,0±1,84
Операция кесарева сечения	18,33±0,77	47,5±0,77*#	15,00±0,84
Кровопотеря более 0,5 %	20,83±1,84*	17,50±1,34*	10,0±1,02

Примечание: \* - отличия от КГ достоверны с вероятностью 95% ( $p < 0,05$ )

# - отличия от ОГ достоверны с вероятностью 95% ( $p < 0,05$ )

Перинатальных потерь в группах исследования не было. Средние показатели массы тела новорожденных детей в ГС были достоверно ниже ( $2389 \pm 123,54$  г, чем в ОГ и КГ ( $p < 0,05$ ). Средние показатели массы тела новорожденных ОГ ( $3386 \pm 117,34$  г и КГ ( $3496 \pm 47,65$  г между собой достоверно не различались ( $p > 0,05$ ). В асфиксии легкой степени родилось (10,0%) в ОГ, столько же (10,0%) в ГС и несколько меньше детей КГ (5,0%) в КГ. В асфиксии средней степени родилось (3,3%) детей от матерей ОГ и (20,0%) детей в ГС, ( $p > 0,05$ ).

Средние органометрические параметры плацент после их рождения в ОГ отвечали нормативным показателям (масса –  $523,6 \pm 11,23$  г, площадь материнской поверхности –  $342,5 \pm 4,65$  см<sup>2</sup>, толщина –  $37,8 \pm 0,17$  мм) и не имели достоверной разницы с таковыми в КГ ( $529,4 \pm 13,59$  г;  $327,0 \pm 10,26$  см<sup>2</sup>,  $37,0 \pm 0,57$  мм,  $p > 0,05$ ). Тогда как в ГС указанные показатели были достоверно меньше таковых в ОГ и КГ ( $449,5 \pm 21,69$  г,  $284,1 \pm 19,03$  см<sup>2</sup>,  $31,1 \pm 0,21$  мм,  $p < 0,05$ ). Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) в ОГ равнялся  $0,153 \pm 0,021$ , что не имело достоверной разницы с таковым в КГ –  $0,159 \pm 0,009$  ( $p > 0,05$ ). О снижении удельного объема плацентарной ткани на единицу массы тела новорожденного у пациенток ГС свидетельствует достоверно низшее среднее значение ППК в этой группе –  $0,126 \pm 0,004$  ( $p < 0,05$ ). Нарушение целостности материнской поверхности было обнаружено в (15,0%) наблюдений исключительно в ГП, что требовало прове-

дения ручного обследования полости матки и удаления частиц децидуальной ткани ( $p < 0,05$ ). В ОГ и КГ указанного нарушения не было. О морфологических изменениях плацент свидетельствовали петрификаты (17,5%) у пациенток ОГ и у (10,0%) – КГ. Тогда как, в ГС свидетельством выразительных морфологических нарушений в плацентах были: петрификаты (28,0%), инфаркты (28,0%) и участки кровоизлияний (36,0%) ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, для плодовых поверхностей плацент и плодных оболочек ГС в (28,0%) случаях характерными были зеленоватый цвет и пропитывание меконием ( $p < 0,05$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности применения у пациенток, перенесших прегравидарные лапароскопические операции по поводу эндометриоза, методики базового ежедневного введения 100 мг интравагинального микронизированного прогестерона (Лютеина). Очевидно, это обеспечивает полноценную плацентацию (масса и объем плацент соответствует таковым у здоровых женщин, ППК составляет –  $0,153 \pm 0,021$  и не отличается от показателя КГ,  $p > 0,05$ ). Последнее, вероятно, приводит к достоверно меньшей, в сравнении с ГС, частоте угрозы прерывания беременности ( $p < 0,05$ ), практическому отсутствию кровянистых выделений из половых путей и ретрохориальных гематом, обусловленных частичным отслоением хориона. Лечение угрозы прерывания беременности, что требовало допол-

нительного назначения прогестерона (200 мг в сутки) у пациенток ОГ, обеспечивало быструю, в течение (3,5±0,4 суток) и полную регрессию клинических проявлений, в отличие от пациенток ГС (17,5±1,0), у которых зарегистрированы случаи рецидивов указанных осложнений.

Важным эффектом профилактического назначения прогестерона можно считать нормальные показатели кровотока в пупочной артерии плода у подавляющего числа пациенток ОГ, за исключением (7,1±1,02%), что достоверно не отличалось от показателей в группе контроля (КГ – 5,7±1,76 %,  $p>0,05$ ) и свидетельствовало о нормальной функции плаценты. Дополнительным аргументом относительно справедливости этого утверждения можно считать минимальную частоту развития плацентарной дисфункции у беременных ОГ (5,0±0,25%), при достоверно более высоких показателях в ГС 20 (50,0±0,96%) ( $p<0,001$ ), а также более благоприятные формы этого осложнения.

Профилактическое назначение прогестерона в нашем исследовании ассоциировано и с вдвое меньшей частотой преждевременных родов (10,83%) против (22,5%), ( $p<0,05$ ), оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения (18,3%) против (47,5%), достоверно более редким развитием дискоординации родовой деятельности (4,17%) и интранатального дистресса плода.

Отсутствие перинатальных потерь, благоприятное состояние новорожденных детей от матерей ОГ, в том числе, достоверно более высокие средние показатели массы тела новорожденных ОГ (3386±117,34), также важные аргументы в пользу выбранной профилактической стратегии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запорожан В.М. Генитальный эндометриоз у женщин репродуктивного возраста: диагностика и лечение: метод. рекомендации. Составители: В. М. Запорожан [и др.]. – К.: Мединформ, 2005. – 36 с.
2. Галич С. Р., Каланжова О. М. Беременность и генитальный эндометриоз (обзор литературы). *Здоровье женщины*. – 2009. – № 9 (45). – С. 91–95.
3. Линде В.А., Татарова Н.А., Лебедева Н.Е., Гришанина О.И. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. – 2008. – № 3. – С. 68–72.
4. Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? / Y. Cheong, P. Tay, F. Luk [et al.] *Journal of obstetrics and gynaecology*. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 82–85.
5. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. A. Stepniowska, P. Pomini, F. Bruni [et al.] *Human reproduction*. – 2009. – Vol. 4. – P. 78–81.
6. Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis in an infertile population. F. Fuchs, P. Raynal, S. Salama [et al.] *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 354–359.
7. Иценко, А.И. Эндометриоз: современные аспекты. Иценко А.И., Кудрина Е.А. М.: МИА, 2008. – 176с.
8. Воздействие внешнего генитального эндометриоза на протекание беременности и ее исход. Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – Тернополь, 2010. – №2. – С. 34–36.
9. Галич С. Р., Каланжова О. М., Чуева Т.П. Репродуктивный анамнез женщин с эндометриозной болезнью и риски интрапаритальных осложнений. Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. – К., 2013. – С.63–68.
10. Запорожан В.Н., Каланжова О.М. Течение беременности у женщин, перенесших прегравидарное лечение наружного генитального эндометриоза (НГЭ). *Здоровье женщины*. – 2009. – № 9 (45). – С. 71–73.
11. Татарчук Т. Ф. Проблема эндометриоза в аспекте прегравидарной подготовки. Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, В. П. Ковбасий. *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2008. – № 3. – С. 13–16.
12. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. Y. Ueda, T. Enomoto, T. Miyatake [et al.]. *Fertility and sterility*. – 2009. – Vol. 4. – P. 68–72.
13. Линде В. А. Иммунологические аспекты эндометриозов (обзор литературы) В. А. Линде, Н. А. Татарова, О. И. Гришанина. *Проблемы репродукции*. – 2008. – № 4. – С. 74–77.
14. Dmowski W. P. Immunology of endometriosis. W. P. Dmowski, D. P. Braun. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2004. – Vol. 2. – P. 245–263.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, базовое использование интравагинального микронизированного прогестина (Лютеина) в дозе 100 мкг в сутки в предгравидарном периоде и в течение первого триместра беременности, способствовало улучшению плацентации, снижению частоты развития гестационных и акушерских осложнений, а также улучшению перинатальных исходов у пациенток, перенесших предгравидарное хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза.

## АВТОРЫ

Svitlana Galych – идея и планирование исследования, лечение и родоразрешение беременных, накопление и анализ данных, редактирование статьи, ответственный автор.

Olga Kalanzhova – проведение функциональных методов исследования, анализ данных, статистическая обработка полученных данных;

Tetyana Chueva-Pavlovskaya – лечение и родоразрешение беременных, накопление и анализ данных.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

В процессе выполнения работы ни через одну научно-исследовательскую организацию, общество либо другой субъект, авторы не получили ни одного гранта.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не заявляют о наличии конфликта интересов, а также не получили никакого вознаграждения, связанного с выполнением настоящего исследования.

15. Каланжова О.М. Гестационная адаптация организма матери и функционирование фетоплацентарного комплекса у женщин, перенесших прегравидарное лечение внешнего генитального эндометриоза. – Автореф. дис...к.медн. – Одесса, 2010.
16. Галич С. Р., Каланжова О. М. Лечение невынашивания беременности у женщин, перенесших прегравидарное лечение внешнего генитального эндометриоза. Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Том 13. - №35 (51) – С. 33-36.
17. Галич С.Р., Каланжова О.М. Профилактика плацентарной дисфункции у женщин, перенесших прегравидарное лечение внешнего генитального эндометриоза. Таврический медико-биологический вестник, 2011.-Т14.-№3, часть 1 (55). – С.43-47.
18. Запорожан В.М., Галич С.Р., Каланжова О.М. Способ лечения угрозы прерывания беременности в I триместре у женщин с внешним генитальным эндометриозом/ Декларационный патент №51802 МПК(2009): А61К37/24// Бюллетень №14 от 26.07.2010 г.
19. Запорожан В.М., Галич С.Р., Каланжова О.М. Способ профилактики плацентарной дисфункции у женщин с внешним генитальным эндометриозом/ Декларационный патент №51801 МПК(2009): А61К37/24// Бюллетень №14 от 26.07.2010 г.
20. Каланжова О.М. Функциональная характеристика внутриутробного плода у женщин, перенесших прегравидарное лечение внешнего генитального эндометриоза. Одесский медицинский журнал – 2010 - №3 (119) – С. 46-49.

## REFERENCES

1. Zaporozhan V.M. Genitalnyiy endometrioz u zhenshin reproduktivnogo vozrasta: diagnostika i lechenie: metod rekomendatsii. Sostaviteli: V. M. Zaporozhan [i dr.]. – K.: Medinform, 2005. – 36 s.
2. Galich S. R., Kalanzhova O. M. Beremennost i genitalnyiy endometrioz (obzor literaturyi). Zdorove zhenschiny. – 2009. – № 9 (45). – S. 91–95.
3. Linde V.A., Tatarova N.A., Lebedeva N.E., Grishanina O.I. Epidemiologicheskie aspekty genitalnogo endometrioza (obzor literaturyi). Problemy reproduktivnoy. – 2008. – № 3. – S. 68–72.
4. Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? / Y. Cheong, P. Tay, F. Luk [et al.] Journal of obstetrics and gynaecology. – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 82–85.
5. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. A. Stepniewska, P. Pomini, F. Bruni [et al.] Human reproduction. – 2009. – Vol. 4. – P. 78–81.
6. Reproductive outcome after laparoscopic treatment of endometriosis in an infertile population. F. Fuchs, P. Raynal, S. Salama [et al.] Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction. – 2007. – Vol. 36, № 4. – P. 354–359.
7. Ischenko, A.I. Endometrioz: sovremennyye aspekty. Ischenko A.I., Kudrina E.A. M.: MIA, 2008. – 176s.
7. Vozdeystvie vneshnego genitalnogo endometrioza na protekanie beremennosti i ee ishod. Aktualnyye voprosy pediatrii, akusherstva i ginekologii. – Ternopol, 2010. – №2. – S. 34-36.
8. Galich S. R., Kalanzhova O. M., Chueva T.P. Reproktivnyiy anamnez zhenshin s endometrioidnoy bolezn'yu i riski intrapartal'nykh oslozheniy. Sbornik nauchnykh trudov assotsiatsii akusherov-ginekologov Ukrainy. – K., 2013. – S.63 - 68.
9. Zaporozhan V.N., Kalanzhova O.M. Techenie beremennosti u zhenshin, perenesshih pregravidarnoe lechenie naruzhnogo genitalnogo endometrioza (NGE). Zdorove zhenschiny. – 2009. – № 9 (45). – S. 71–73.
10. Tatarchuk T. F. Problema endometrioza v aspekte pregravidarnoy podgotovki. T. F. Tatarchuk, N. F. Zaharenko, V. P. Kovbasiy. Reproktivnoye zdorove zhenschiny. – 2008. – № 3. – S. 13–16.
11. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. Y. Ueda, T. Enomoto, T. Miyatake [et al.]. Fertility and sterility. – 2009. – Vol. 4. – P. 68–72.
12. Linde V. A. Immunologicheskie aspekty endometriozov (obzor literaturyi) V. A. Linde, N. A. Tatarova, O. I. Grishanina. Problemy reproduktivnoy. – 2008. – № 4. – S. 74–77.
13. Dmowski W. R. Immunology of endometriosis. W. R. Dmowski, D. P. Braun. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. – 2004. – Vol. 2. – P. 245–263.
14. Kalanzhova O.M. Gestatsionnaya adaptatsiya organizma materi i funktsionirovanie fetoplatsentarnogo kompleksa u zhenshin, perenesshih pregravidarnoe lechenie vneshnego genitalnogo endometrioza. – Avtoref. dis...k.medn. – Odessa, 2010.
15. Galich S. R., Kalanzhova O. M. Lechenie nevinashivaniya beremennosti u zhenshin, perenesshih pregravidarnoe lechenie vneshnego genitalnogo endometrioza. Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik. – 2010. – Tom 13. - №35 (51) – S. 33-36.
16. Galich S.R., Kalanzhova O.M. Profilaktika platsentarnoy disfunktsii u zhenshin, perenesshih pregravidarnoe lechenie vneshnego genitalnogo endometrioza//Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik, 2011.-Т14.-№3, chast 1 (55). – S.43-47.
17. Zaporozhan V.M., Galich S.R., Kalanzhova O.M. Sposob lecheniya ugrozy preryivaniya beremennosti v I trimestre u zhenshin s vneshnim genitalnyim endometriozom/ Deklaratsionnyiy patent №51802 МПК(2009): А61К37/24// Byulleten №14 от 26.07.2010 г.
18. Zaporozhan V.M., Galich S.R., Kalanzhova O.M. Sposob profilaktiki platsentarnoy disfunktsii u zhenshin s vneshnim genitalnyim endometriozom/ Deklaratsionnyiy patent №51801 МПК(2009): А61К37/24// Byulleten №14 от 26.07.2010 г.
19. Kalanzhova O.M. Funktsionalnaya harakteristika vnutriutrobnogo ploda u zhenshin, perenesshih pregravidarnoe lechenie vneshnego genitalnogo endometrioza. Odesskiy meditsinskiy zhurnal – 2010 - №3 (119) – S. 46-49.

## ТҮЙІНДЕМЕ

**ИНТРАВАГИНАЛЬДЫ МИКРОНИЗИРАЛДЫ ПРОГРЕСТЕРОННЫҢ (ЛЮТЕЙНА) ПЛАЦЕНТАЦИЯҒА ӘСЕРІ. ӘЙЕЛДІҢ ЖҮКТІЛІГІНІҢ ЖӘНЕ БОСАНУЫНЫҢ АҒЫСЫ, ПРЕГРАВИТАЛДЫ ЛАПАСКОПИЯ ОТАСЫ КЕЗІНДЕ, ГЕНЕТАЛЬДЫ ЭНДОМЕТРИОЗДЫ(ВГЭ) АЛЫП ТАСТАҒАН ӘЙЕЛДЕР.**

**С. Галич, О. Каланжова, Т. Чуева-Павловская**

*Акушерлік кафедрасы, Одесса медицина университеті*

*Украина, Одесса*

Предгравиталды лапаскопиялық отасы кезінде, генетальды эндометриозды алып тастағаннан кейін жүкті болған әйелдер, қаупті топқа жатады және жүктілікті көтере алмау және перинтальды патологиясының жиілінің төмендеуі үшін оларға тиімді іс-шаралар қолдану керек.

**Түйін сөздер:** *интравагиналды микронизиралды прогрестерон, Лютейна, плацентация, жүктілік, босану, лапаскопиялық ота, эндометриоз.*

## SUMMARY

**EFFECT OF INTRAVAGINAL MICRONIZED PROGESTERONE (LUTEIN) ON PLACENTATION, PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WHO HAVE UNDERGONE LAPAROSCOPIC PREGRAVID SURGERY FOR EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS (VGE)**

**S. Galich, O. Kalanzhova, T. Chuyeva-Pavlovskaya**

*Obstetrics chair, Odessa State Medical University*

*Ukraine, Odessa*

Women, who became pregnant after realization of pre-conceptional laparoscopic surgery for removal genital endometriosis, are soundly at risk and require effective measures about reduction in the frequency prematurity and perinatal pathology.

**Key words:** *intravaginal micronized pregnenedione, lutein, placentation, pregnancy, maternity, laparoscopic surgery, endometriosis.*

УДК 618-7

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ООЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА, КАК КРИТЕРИЯ УСПЕШНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ВИТРИФИКАЦИИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

С. Б. Байкошкарлова, М. К. Отарбаев, Н. Г. Рахметова

*Клиника репродукции человека «Экомед»,  
Казахстан, Алматы*

### АННОТАЦИЯ

В настоящее время основной задачей репродуктологии является рациональное использование человеческих гамет и эмбрионов. В программах ВРТ часто можно наблюдать появление ооцитов с различными повреждениями. Эти повреждения ооцитов можно условно разделить на две группы: экстрацитоплазматические и интрацитоплазматические. К экстрацитоплазматическим патологиям относят нарушение строения и формы зоны пеллюцида, дебрис в перивителлиновом пространстве и его резкое увеличение, аномалии первого полярного тела (увеличение в размере, дегенерация, мультифрагментация), а также нарушение симметрии оолецемы ооцита. К интрацитоплазматическим аномалиям ооцита относят гранулярность цитоплазмы клетки, агрегаты гладкого эндоплазматического ретикулума, рефрактерные тела, вакуоли, нарушение вязкости цитоплазмы. В статье рассматриваются критерии оценки качества ооцитов в криоциклах, а также прогноз успешной реализации криоконсервации методом витрификации в зависимости от качественных показателей клеток.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, витрификация, качество ооцитов, дисморфизмы, экстракорпоральное оплодотворение.

В настоящее время основной задачей репродуктологии является рациональное использование человеческих гамет и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целенаправленно эту проблему можно преодолеть двумя путями. Первое - ограничить выход биоматериала, используя мягкие/минимальные протоколы стимуляции супероуляции или обходясь без стимуляции в натуральных циклах, где выход гамет является минимальным, соответственно эмбрионов тоже. Однако этот путь имеет свои недостатки (сравнительно более низкая результативность, селективный отбор пациентов, недостаточность биоматериала в программах предимплантационной генетической диагностики, несовершенство индивидуализации протоколов и др.). В этой связи в последние десятилетия бурно начали развиваться технологии криоконсервации гамет и эмбрионов [1,2]. Прогрессивное развитие этой области криобиологии привело к появлению методов витрификации. С помощью витрификации удалось добиться успешной заморозки и разморозки, таких «капризных», хрупких объектов, как человеческие ооциты. Так в феврале 1997 г. Итальянская клиника сообщила о рождении здоровой девочки после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в замороженный и размороженный ооцит [3,4]. Технология криоконсервации дает не только возможность рационального использования биоматериала, но и в случае витрификации ооцитов открывает перспективу сохранения репродуктивного потенциала на неопределенный промежуток времени, при риске утраты овариальной функции, как в случае злокачественных новообразований, так и в силу определенных социальных причин [5,6]. Однако она имеет свои ограничения ввиду того, что успешность реализации витрификации

зависит от качественных показателей ооцитов [7]. Качество ооцита является важным прогностическим фактором, так как ядерная и цитоплазматическая зрелость клетки напрямую связаны с эффективностью не только витрификации, но и в целом программ ВРТ [8].

Ооцит человека с «идеальными» параметрами имеет светлую умеренно гранулярную цитоплазму, небольшое перивителлиновое пространство, интактное первое полярное тело, круглую и бесцветную зону пеллюцида (ZP). Все, встречающиеся в клинической практике, аномалии ооцита можно условно разделить на две группы: экстрацитоплазматические и цитоплазматические. К экстрацитоплазматическим аномалиям относят нарушение строения и формы зоны пеллюцида, дебрис в перивителлиновом пространстве и его резкое увеличение, аномалии первого полярного тела (увеличение в размере, дегенерация, мультифрагментация), а также нарушение симметрии оолецемы ооцита. К интрацитоплазматическим аномалиям, определяемым на световом уровне при оценке ооцита, относят гранулярность цитоплазмы клетки, агрегаты ГЭР, рефрактерные тела, вакуоли, нарушение вязкости цитоплазмы [8-14].

Основываясь на вышеизложенном, целью наших исследований было изучение влияния морфологических показателей ооцитов человека на успешную выживаемость и частоту оплодотворения в циклах криоконсерваций ооцитов путем витрификации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Описанные в данной статье исследования были проведены в частном медицинском центре (Экомед г. Алматы, Казахстан). Все участвующие пары подписали письменное информированное согласие на криоконсервацию и культивирование яйцеклеток и эмбрионов.

Таблица 1 - Общая характеристика данных полученных в циклах криоконсерваций ооцитов в рамках программ ВРТ.

Показатели	Абсолютное число
Количество циклов	60
Количество ооцитов	598
Количество зрелых	564
Количество незрелых	26
Количество дегенеративных	18
Количество витрифицированных ооцитов	570
Количество интактных ооцитов после размораживания	541
Количество зрелых ооцитов на ИКСИ	536

Нами был проведен ретроспективный анализ 60 циклов криоконсервации ооцитов у 60 супружеских пар прошедших различные программы ВРТ в период 2011-2012 года. Возраст женщин варьировался в пределах от 22 до 38 лет. Стимуляцию суперовуляции у женщин проводили по схеме гонадотропинами, контролировали развитие фолликулов с помощью ультразвукового исследования. При достижении доминантными фолликулами размера 18-20 мм вводили триггер овуляции – хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 5-10 тыс.МЕ. Преовуляторные ооциты получали посредством трансвагинальной пункции фолликулов через 35-36 часов после инъекции ХГ.

Оценка морфологических показателей ооцитов производилась через 3,5-4,0 часа после трансвагинальной пункции, путем энзиматического очищения в растворе гиалуронидазы ооцит/кумулюсных комплексов. По выявленным морфологическим аномалиям ооциты были разделены на следующие группы и подгруппы:

- I. Морфологически нормальные ооциты;
- II. Экстрацитоплазматические аномалии:
  1. Ооциты с аномалиями формы (аномалии зоны пеллюцида, аномалии периветелинового пространства);
  2. Ооциты с аномалиями полярных телец;
  3. Ооциты с дебрисом.
- III. Интрацитоплазматические аномалии:
  1. Ооциты с вакуолизацией;
  2. Ооциты с гранулированной и окрашенной цитоплазмой;
  3. Ооциты с агрегацией ЭР и рефрактерными телами.

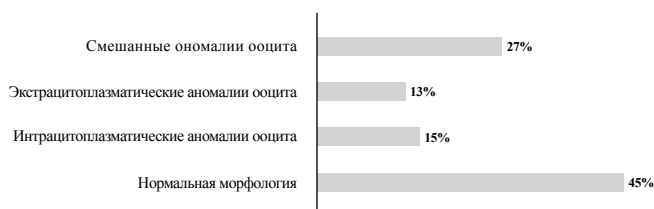


Рисунок 1 – Общая частота различных аномалий ооцитов в циклах криоконсерваций ооцитов в рамках программ ВРТ.

- IV. Смешанные аномалии (экстрацитоплазматические и интрацитоплазматические).

Витрификация и размораживание ооцитов производилась по технологии доктора М. Куваемы с использованием растворов фирмы CryoTech.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ооциты человека особенно чувствительны к повреждениям при замораживании и размораживании вследствие их размеров (самая большая клетка человеческого тела), сложного строения и особенностей клеточного цикла (незавершенный мейоз).

В практике эмбриолога оценить полученные ооциты затруднительно и возможно лишь после энзиматического удаления клеток кумулюса и corona radiata. На световом уровне (максимальное увеличение 400) по выбросу первого полярного тела определяют мейотическое состояние ооцитов (GV, MI, MII), а также можно различить некоторые цитоплазматические аномалии – гранулярность цитоплазмы, вакуолизацию, агрегацию гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭР), рефрактерные тела. Каждая из таких аномалий по-своему влияет на выживаемость ооцитов в криоциклах. Технология витрификации доктора М. Куваемы [15], является успешно используемой и наиболее бережной по отношению к ооцитам, однако, она тоже имеет свои ограничения зависящие от качества гамет до замораживания, которые определенным образом влияют на их криотолерантность и интактность внутриклеточных структур после размораживания.

В таблице 1 приведены общие данные наших исследований. Количество и соотношение зрелых, незрелых и дегенеративных ооцитов было нормальным, а значит все манипуляции направленные на получение ооцитов (гормональная стимуляция, аспирация фолликулов, поиск ооцитов) в циклах ВРТ проводились правильно.

Считается, что нужно замораживать только зрелые ооциты на стадии MII. Однако, мы замораживали и ооциты на стадии MI. Частота выживаемости ооцитов составила 96%, при этом, как и ожидалось зрелые ооциты лучше поддавались витрификации, чем незрелые. Но даже при этом из 16 незрелых ооцитов на стадии MI выжило 9 и к нашему удивлению 4 из них самостоятельно дозрели до стадии MII после размораживания, что указывает на сохранность такой хрупкой структуры как веретено деления ооцитов.

Морфологическая оценка проводилась только у зрелых ооцитов. Результаты выявленных морфологических аномалий показаны на рисунке 1. Как видно на рисунке 1, частота ооцитов с нормальной морфологией составила 45%.

В проведенных нами исследованиях среди ооцитов с аномальной морфологией встречались интрацитоплазматические аномалии 15%, с небольшой разницей экстрацитоплазматические аномалии 13% и сочетанная патология была выявлена у 27%. Эти данные показывают, что каждый второй ооцит имел какую-либо аномалию. Эти изменения мы отнесли к специфическим аномалиям ооцитов в силу их периодических появлений у различных женщин, разного возраста и региона проживания.

Среди дисморфизмов ооцитов, объединенных в группу экстрацитоплазматических аномалий, были отмечены: ооциты с аномалиями формы, ооциты с аномалиями полярных телец и ооциты с дебрисом. А в группе интрацитоплазматических аномалий ооцитов были отмечены: ооциты с вакуолизацией, ооциты с гранулированной и окрашенной цитоплазмой, а также ооциты с агрегацией ЭР и рефрактерными телами. Частота встречаемости этих аномалий показаны на рисунке 2.



Рисунок 2 – Частота различных дисморфизмов внутри группы.

Для удобства расчетов распределение дисморфизмов сделали в сумме общей встречаемости той или иной группы аномалий. Как видно из рисунка 2 в группе экстрацитоплазматических аномалий распределение дисморфизмов было сравнительно одинаковым в отличие от группы интрацитоплазматических аномалий, где преобладали ооциты с гранулированной цитоплазмой. Это очень интересное явление, если брать во внимание, что в группе смешанных аномалий частота ооцитов с гранулированной цитоплазмой практически была равна нулю (0,41%), а остальные нарушения встречались в привычных пределах. Возможно, появление этого дисморфизма у ооцитов блокирует появление других морфологических отклонений, либо в сочетании с другими аномалиями оно приводит к наиболее серьезному повреждению клеток, которое заставляет ооциты дегенерировать в процессе оогенеза и в результате их элиминации общая частота ооцитов с гранулированной цитоплазмой снижается в группе смешанных аномалий.

Итоговым критерием наших исследований было сопоставление морфологических характеристик ооцитов с частотой выживаемости после криоконсервации и нормальным оплодотворением после процедуры ИКСИ.

На рисунке 3 показана частота выживаемости ооцитов после криоконсервации и размораживания. Видна положительная корреляция между морфологическими показателями ооцитов и их криотолерантностью. Чем

лучше морфология ооцитов, тем лучше их выживаемость после криоконсерваций. Различные дисморфизмы ооцитов по разному оказывали влияние на криотолерантность ооцитов. Если сравнивать интрацитоплазматические и экстрацитоплазматические аномалии ооцитов, первые оказались более криолабильными в силу своих особенностей. Нарушения цитоскелета клеток в случае экстрацитоплазматических аномалий возможно менее критичны при замораживании, по сравнению с нарушениями метаболизма, представленными при интрацитоплазматических аберрациях ооцитов. Необходимо, также учитывать, особенность соотношения проникающих и непроникающих криопротекторов, используемых для витрификации ооцитов, главным

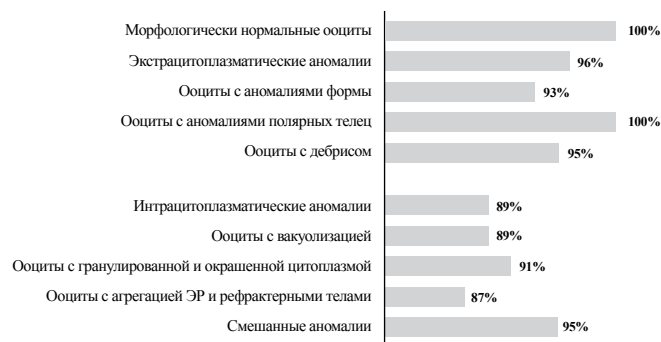


Рисунок 3 – Частота выживаемости ооцитов после криоконсервации.

образом, которые направлены на стабилизацию цитоскелета, как самого уязвимого звена криоконсервации ооцитов. Данные, полученные в ходе наших исследований, подтверждают эффективность использования сочетания проникающих и непроникающих криопротекторов. Самой неблагоприятной аномалией ооцитов оказалось, появление агрегации ЭР и рефрактерных тел. Однако, даже при этой аномалии частота выживаемости ооцитов составила 87%.

На последнем этапе для подтверждения интактности, не только морфологических, но и физиологических, биохимических и генетических структур, мы провели исследование частоты нормального оплодотворения ооцитов после процедуры ИКСИ. Как видно на рисунке 4 самая низкая частота нормального оплодотворения, как и ожидалось была в группе интрацитоплазматических аномалий ооцитов, но общая частота нормального оплодотворения ооцитов составила почти 76%, что является высоким показателем не только успешной криоконсервации, но и сохранности внутриклеточных структур ооцитов.

## ВЫВОДЫ

В результате проведенных нами исследований были сделаны следующие выводы:

Выявлена положительная корреляция между морфологическими показателями ооцитов и их криотолерантностью. Чем лучше морфология ооцитов, тем лучше их выживаемость после криоконсерваций.

Различные дисморфизмы ооцитов по разному оказывали влияние на криотолерантность ооцитов. Если

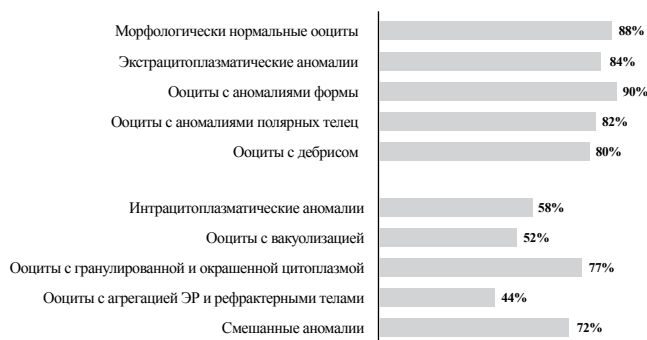


Рисунок 4 – Частота нормального оплодотворения после процедуры ИКСИ.

сравнивать интрацитоплазматические и экстрацитоплазматические аномалии ооцитов, первые оказались более криолабильными в силу своих особенностей.

Самой неблагоприятной аномалией ооцитов оказалась появление агрегации ЭР и рефрактерных тел.

Высокие показатели нормальной фертилизации ооцитов являются подтверждением, не только успешной криоконсервации, но и сохранности внутриклеточных структур ооцитов после размораживания.

Изучение аномалий ооцитов человека в криоциклах имеет значение не только в селекции гамет, но и в понимании роли, а также взаимодействия внутриклеточных структур клеток для нормального завершения процессов оогенеза, оплодотворения и дробления эмбрионов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bernard A., Fuller B.J. Cryopreservation of human oocytes: a review of current problems and perspectives. *Human Reproduction Update*. – 1996, – № 3, – P. 193-207.
- Mandelbaum J., Junca A.M., Plachot M. et al. Cryopreservation of human embryos and oocytes. *Human Reproduction*. – 1988, – № 1, – P.117-119.
- Porcu E., Fabbri R., Seracchioli R. et al. C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertility and Sterility*. – 1990, – № 68, – P. 724-726.
- Nawroth F., Kissing K. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of cryopreserved human oocytes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1998, – № 77, – P. 462-463.
- Noyes N., Labella P.A., Grifo J., Knopman J. Oocyte cryopreservation: a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Ass Reprod Genet*. – 2010, – № 27, – P. 495-499.
- Manipalviratn S., Decherney A. Clinical application of human oocyte cryopreservation. *Rev Recent Clin Trials*. – 2008, – № 3, – P. 104-110.
- Mandelbaum J., Anastasiou O., Levy R. et al. Effects of cryopreservation on the meiotic spindle of human oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2004, – № 113, – P. 17-23.
- Курило Л. Закономерности овоариогенеза и оогенеза млекопитающих. Хронология и динамика развития гонад, гамет и фолликулов человека и млекопитающих животных. LAP Lambert Academic Publishing. – 2012, - 292 с.
- Rienzi L., Vajta G., Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Human Reproduction*. – 2011, – № 17, – P. 34-45.
- Hinduja I., Kumar A., Kumar T.C. Ultrastructure of the cortex in the human egg. *Human Reproduction*. – 1989, – № 5, – P. 66-70.
- Balaban B., Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reproductive Biomedicine Online*. – 2006, – № 12, – P. 608-615.
- Ebner T et al. Prognosis of oocytes showing aggregation of smooth endoplasmic reticulum. *Reproductive Biomedicine Online*. – 2008, – № 16, – P. 801-807.
- Wells D., Hiller S.G. Polar bodies: their biological mystery and clinical meaning. *Molecular Human Reproduction*. – 2011, – № 17, – P. 273-274.
- Kuwayama M., Vajta G., Kato O., Leibo S.P. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive Biomedicine Online*. – 2005, – № 11, – P. 300-308.

## REFERENCES

- Bernard A., Fuller B.J. Cryopreservation of human oocytes: a review of current problems and perspectives. *Human Reproduction Update*. – 1996, – № 3, – P. 193-207.
- Mandelbaum J., Junca A.M., Plachot M. et al. Cryopreservation of human embryos and oocytes. *Human Reproduction*. – 1988, – № 1, – P. 117-119.
- Porcu E., Fabbri R., Seracchioli R. et al. C. Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertility and Sterility*. – 1990, – № 68, – P. 724-726.
- Nawroth F., Kissing K. Pregnancy after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of cryopreserved human oocytes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1998, – № 77, – P. 462-463.
- Noyes N., Labella P.A., Grifo J., Knopman J. Oocyte cryopreservation a feasible fertility preservation option for reproductive age cancer survivors. *J Ass Reprod Genet*. – 2010, – № 27, – P. 495-499.
- Manipalviratn S., Decherney A. Clinical application of human oocyte cryopreservation. *Rev Recent Clin Trials*. – 2008, – № 3, – P. 104-110.



7. Mandelbaum J., Anastasiou O., Levy R. et al. Effects of cryopreservation on the meiotic spindle of human oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2004. – № 113. – P. 17-23.
8. Kurilo L. Zakonomernosti ovarioogeneza i oogeneza mlekopitayuschih. *Hronologiya i dinamika razvitiya gonad, gamet i follikulov cheloveka i mlekopitayuschih zhivotnyih.* LAP Lambert Academic Publishing. – 2012, 292 s.
9. Rienzi L., Vajta G., Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Human Reproduction.* – 2011, – № 17, – P. 34-45.
10. Hinduja I., Kumar A., Kumar T.C. Ultrastructure of the cortex in the human egg. *Human Reproduction.* – 1989, – № 5, – P. 66-70.
11. Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reproductive Biomedicine Online.* – 2006, – № 12, – P. 608-615.
12. Ebner T et al. Prognosis of oocytes showing aggregation of smooth endoplasmic reticulum. *Reproductive Biomedicine Online.* – 2008, – № 16, – P. 801-807.
13. Wells D., Hiller S.G. Polar bodies: their biological mystery and clinical meaning. *Molecular Human Reproduction.* – 2011, – № 17, – P. 273-274.
14. Kuwayama M., Vajta G., Kato O., Leibo S.P. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive Biomedicine Online.* – 2005, – № 11, – P. 300-308.

## ТҮЙІНДЕМЕ

### АДАМ ООЦИТІН ЗЕРТТЕУ САПА КӨРСЕТКІШТЕРІН ПАЙДАЛАНА ОТЫРЫП, ВИТРИФИКАЦИЯНЫҢ ТАБЫС КӨРСЕТКІШІ РЕТІНДЕ РЕПРОДУКТИВТІ ТЕХНОЛОГИЯЛАРЫНДА ІСКЕ АСЫРУ

С. Б. Байкошкарлова, М. К. Отарбаева, Н. Г. Рахметова

ұрнақ өрбіту клиникасы «Экомед»

Қазақстан, Алматы

Қазіргі уқытта репродуктологияның негізгі міндеті, адам гаметалар мен эмбриондарды тиімді пайдалану. ВРТ бағдарламаларында, ооциттердің әр түрлі жарақаттары мен жиі пайда болатының көруге болады. Ооциттердің жарақаттарын екіге бөлуге болады; экстрацитоплазмалық және интрацитоплазмалық. Экстрацитоплазмалық патологияға пеллюциданың кескін ауданы мен құрылымның бұзылуы, дебрисінің перивителлиндік кеңестікте күрт өсуі, бірінші полярлық дененің ауытқулары (көлемінің ұлғаюы, дегенерация, мультифрагментация), және оолемма ооцитаның симметриясының бұзылуы. Интрацитоплазматикалық ооциттердің ауытқуларына цитоплазма жасушасының грануляциясы, эндоплазмалық ретикулумның тегіс агрегаты, рефракторлық дене, вакуоли, цитоплазма тұтқырлығының бұзылуы. Мақалада кирицилде ооциттердің сапасын бағалау өлшемдерін қарастырады, және криоконсервациялық әдіспен витрификацияның табысын жүзеге асыру жасушаның сапа көрсеткішіне қарай болжау.

**Түйін сөздер:** Ұрнақ өрбітудің қосалқы техникалар, витрификация, ооциттің сапасы, дисморфизмдар, экстракорпоральды ұрықтандыру.

## SUMMARY

### QUALITATIVE RESEARCH HUMAN OOCYTES, AS A CRITERION OF THE SUCCESS VITRIFICATION IN PROGRAMS OF THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIE

S. B. Baikoshkarova, M. K. Otarbayev, N. G. Rakhmetova

Clinic of Human reproduction «Ecomed»

Kazakhstan, Almaty

Currently, the main task of reproduction is the rational use of human gametes and embryos. In ART programs can often observe the appearance of oocytes with various damages. These lesions oocytes can be divided into two groups: extracytoplasmic and intracytoplasmic. To extracytoplasmic pathologies include violation of the structure and shape of the zona pellucida, debris in perivitelline space and areas increase, the first polar body abnormalities (increase in size, degeneration, multifragmentation), and violation of the symmetry of oocyte oolemm. To intracytoplasmic anomalies oocyte cytoplasm include granularity, smooth endoplasmic reticulum aggregates, refractory bodies, vacuoles, violation viscosity of the cytoplasm. This article discusses criteria for evaluating oocyte quality in cryocycles and forecast the success of cryopreservation by vitrification, depending on the quality indicators cells.

**Key words:** assisted reproductive technology, vitrification, oocyte quality, dysmorphism, in vitro fertilization.

## 2015 ГОД 20-ЛЕТИЯ ВРТ В КАЗАХСТАНЕ

*Мы начинаем публикации первых специалистов репродуктивной медицины в нашей стране*

### ВОСПОМИНАНИЯ О НАЧАЛЕ ЭКО В КАЗАХСТАНЕ (ИЗ ИСТОРИИ ЛАБОРАТОРИИ «ЭКОМЕД»)

**С. Б. Байкошкарова**

*Клиника репродукции человека «Экомед», Казахстан, г. Алматы*

Жизнь быстротечна и все мы об этом знаем, однако, порой наше сознание не хочет мириться с этим. Сегодня даже не верится, что прошло уже 20 лет с момента создания первой маленькой лаборатории ЭКО в Казахстане, где работали всего 2-3 специалиста.

Ничто не создается на пустом месте, созданию чего-либо нового всегда сопутствуют какие-то основы и предпосылки. Идея создания лаборатории по лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) возникла у меня в конце 80-х годов не случайно. В 1988 году мне повезло устроиться на работу туда, куда я мечтала. Сама судьба распорядилась так, что должна была я заниматься проблемой бесплодия. Я любила медицину и выбрала эту сферу осознанно по той причине, что бесплодие было и моей личной проблемой. Медицинское учреждение, куда я устроилась, называлось в то время «Консультативная поликлиника медико-социальной помощи семье». Организатором и главным врачом поликлиники была энергичная, молодая доктор Джукусубалиева Тамара Муфтаховна.

Работала я врачом-лаборантом консультации «Брак и семья» (зав.консультацией была Тусеева Клара Хусаиновна) при этой поликлинике.

Занималась исследованием спермограммы, внедрила искусственную инсеминацию спермой мужа, спермой донора, криоконсервацию спермы. Наши пациенты зачастую не понимали и думали, что искусственная инсеминация это и есть ЭКО, и просили помочь с оплодотворением во всех случаях бесплодия. Приходилось мне, как специалисту, каждодневно объяснять, что это не одно и то же, и что мы не можем помочь в случаях, когда нет маточных труб или если они непроходимы.

В один прекрасный день я устала объяснять, что ЭКО есть только за границей, что надо ехать в Москву или Петербург и решила искать пути, как же начать работу для создания такой лаборатории. О такой лаборатории специалисты тех времен не могли мечтать и во сне. В 1991-м году небольшая статья об ЭКО в медицинском журнале попала в мои руки, что явилось толчком для начала работы. Вскоре я нашла книгу по криобиологии и криомедицине академика В.И.Грищенко, прочитав которую, узнала, что нужно из оборудования для начала работы лаборатории ЭКО. Прочитав книгу, казалось – все просто.

Узнав о предстоящей конференции в Сочи по проблемам лечения бесплодия на базе Российско-Американского Центра репродукции человека и генетики (г.Адлер), я поехала туда на собственные средства, где и познакомилась с одним из основоположников ЭКО в СССР – профессором Здановским В.М., а так же профессором Ю.Верлинским из США. Вскоре мне посчастливилось познакомиться и с проф. Леоновым Б.В., в лаборатории которого родился в 1986 году первый ребенок «из пробирки» в Советском Союзе, у которого так же я училась и который позже, после начала работы нашей лаборатории, приезжал к нам в Алматы.



Сразу, после приезда я восторженно рассказала о результатах поездки главному врачу. Человек с новаторскими подходами, Тамара Муфтаховна, сразу же поддержала идею открытия такой лаборатории. Ей понравилось название центра в Адлере и позже поликлиника была переименована в Городской Центр репродукции человека (ГЦРЧ). В те годы это была довольно редкая возможность – бывать за границей. Помню, как съездив в страны Прибалтики, она привезла креативную идею дизайна и работы регистратуры поликлиники. Только в нашей поликлинике была такая красивая, с картинами на стенах, уютная регистратура, где велся конфиденциальный прием с пациентом. После приезда из Америки, она привезла нам особые подходы в работе медико-генетической консультации. Ей всегда нравились свежие подходы, она поощряла специалистов с новыми идеями.

Активно поддерживал новую идею и мой коллега по консультации, доктор Полумисков Вадим Евгеньевич. С ним мы подолгу обсуждали возможности начала такой работы. К тому же, он уже побывал на работе в Германии и собирался еще раз уезжать в Германию на 2-3 года и предлагал свою помощь в отношении оборудования. Строили мы с ним планы и мечтали о том дне, когда мы будем работать вместе с применением новых методов лечения бесплодия.

В то время в нашей консультации пару лет уже работала молодой доктор, акушер-гинеколог с боевым характером Татьяна Павловна Рубашина. Услышав о моем разговоре об ЭКО, она сразу же изъявила особое желание работать со мной. Забегая далеко вперед, хочется отметить, что она и выполнила первую трансвагинальную пункцию по забору яйцеклеток под контролем ультразвука, что характеризует ее как сильную личность и профессионала.

Однако, после приезда с сочинской конференции, кроме эмоций и размышлений на эту тему, дело долго не двигалось с мертвой точки. Вопрос стоял не в открытии какой-либо науки, а в том, как внедрить данный метод в стране. Вполне естественно, что его внедрение было по тем временам практически невозможным делом. Технологии и оборудование в

мире были еще только на ранней стадии развития, не было тех возможностей, которые имеются на сегодняшний день. Достижения и возможности науки ЭКО в то время были еще самые минимальные, даже в Москве и Санкт-Петербурге были единичные лаборатории. Развал Советского Союза, всеобщий хаос в экономике, в государственных структурах, отодвинул осуществление этой идеи еще на несколько лет.

В стране в то время невозможна была государственная поддержка ЭКО, так как после развала СССР новое государство Казахстан делало свои первые шаги, в стране не хватало даже продовольствия, товаров первой необходимости, не было зачастую электроэнергии, особенно в селах. В то время, по всей республике, работали на свой страх и риск только стоматологические кабинеты и всего лишь два-три частных медицинских центра.

Мечта исполнилась только через 4 года, когда при поддержке Главы представительства швейцарской фармацевтической компании «Сероно» Георгия Кавкасидзе, с которым мы познакомилась и подружилась в Адлере, была проведена нами первая конференция по ЭКО в г. Алматы 21-22 марта 1995 года. Он спросил меня тогда: «Кого привезти к вам, в Алматы?». Я ответила: «Конечно же, Здановского В.М. из Москвы, с его командой! И еще Никитина А.И. – профессора из Питера!»

Опираясь только на государственную поддержку по тем временам было трудно, поэтому я попросила о поддержке начала работы своего мужа Батыра Бекмусаева, амбициозную личность, бизнесмена с природным даром руководителя, имеющего материальные и организационные возможности. Соглашаясь в течение 3-4 лет до этого спонсировать мои учебные поездки и командировки к Здановскому В.М. в Москву и Адлер, он долгое время пессимистично относился к моей идее организации лаборатории ЭКО.

Только после знакомства с Здановским В.М. 22 марта 1995 года он понял, что дело очень серьезное и что можно продвинуть его только при обоюдной мужской поддержке и должном отношении к этому делу.

18-го апреля 1995 года Батыр зарегистрировал для основания лаборатории ЭКО медицинский центр по лечению бесплодия «Экомед» и активно начал его организацию – подбор и доставку специального оборудования из Москвы, обучение специалистов, подготовку помещения, ремонт старого оборудования, и все это осуществлялось им за счет собственного финансирования. Вместе с главным врачом, они многократно обивали пороги управления здравоохранения для получения лицензии на ЭКО. Как было уже отмечено выше, в начале 90х годов, частная медицина была диковинным делом на зачаточном уровне, поэтому вполне было объяснимо, что в то время лицензию дали не «Экомеду», а государственному учреждению - ГЦРЧ. Справедливо было бы отметить, что мы не думали о частном предпринимательстве, мы думали только о деле, о том, как начать его в ближайшие сроки. Организационная работа по подготовке лаборатории и «беготня» по лицензированию шли параллельно.

Даже обычные гинекологические кресла и кушетки были дефицитом в то время. Поэтому приходилось нам самим из списанных старых поломанных кресел и кушеток, собирать, реставрировать и делать «новые», годные к эксплуатации. Практически приходилось собирать, как говорится, с миру по нитке. Главный врач предоставила в ГЦРЧ необходимое помещение, дала возможность работы на ультразвуковом оборудовании, дала некоторые расходные материалы для на-

чала работы. Таким образом, работа была начата невероятным трудом, практически, как сегодня модно говорить, при государственно-частном партнерстве. С одной стороны, мы с Татьяной Павловной были сотрудниками ГЦРЧ, а с другой стороны - с 18 апреля 1995 года параллельно еще мы были уже сотрудниками «Экомед».

Для нас самым главным было сделать дело, а в качестве кого мы выступали, это не имело для нас, как специалистов, никакого значения.

Мы со всей ответственностью понимали, что первоходцам всегда тяжелее. Работа лаборатории была начата в начале октября 1995 года.

В то время мы очень переживали, волновались, все-таки дело было новым, сверхответственным, поэтому после готовности лаборатории пригласили из Москвы профессора Здановского В.М. и доктора Хилькевич Л.В. и попросили их проверить готовность лаборатории, сделать аудит, ведь мы собирались работать с человеческими клетками, а не с животным материалом. Люди, сверхзанятые на своей работе, они, проверив и одобрив нашу работу, уехали буквально через несколько дней.

Начались сложные бесконечные будни без выходных и праздничных дней и в таком «сумасшедшем» режиме нам пришлось работать первые 8-9 месяцев. В то время у нас не было первоклассного оборудования, но у нас было огромное желание получить результат и вознаграждением за все труды явилось наступление первой клинической беременности практически через один месяц после начала нашей работы.

К тому же, в нижних районах города, в том числе и по улице Седова, угол Сейфуллина, где находились мы, были частые перебои с электроэнергией, происходило внезапное отключение света, аварии электросетей. Понятное дело, что вся наша аппаратура зависела полностью от электроэнергии. Это полностью выводило нас из себя, потому что у нас не было источника бесперебойного питания. И практически через полтора месяца работы, в начале декабря 1995 года, было принято решение перевести лабораторию «Экомед» в Совминовскую больницу, которая была в плане энергоснабжения практически полностью безопасной. Впоследствии мы проработали там почти 9 лет при поддержке главного врача, профессора Куралбаева Б.С., за что мы благодарны ему и коллективу всей больницы.

В итоге всего, рождением первого казахстанского ребенка «из пробирки» 31 июля 1996 года, нами была открыта новая страница в области лечения бесплодия в стране. Однако, несмотря на рождение первого десятка детей, противники «Экомед» упорно препятствовали существованию центра, всякий раз принижая достигнутый результат. При их содействии был издан Приказ Минздрава, практически не давший возможность «Экомеду» продолжить начатое дело. Были периоды преследования в течение долгого времени, предвзятого отношения к молодой клинике, в результате чего были депрессии, мысли перевести лабораторию в Джекказган и даже в соседний Кыргызстан. Руководитель Джекказганского областного управления здравоохранения, сам врач и одновременно юрист, Рахыпбеков Т.К., возмущаясь происходящим, предложил свою помощь в специальном лицензировании от имени их организации и дислокации нашей лаборатории на самолете санитарной авиации в их область. Поблагодарив его за поддержку и готовность помочь, мы решили переждать. Наше ожидание длилось 2 года. . .

Упорная поддержка нас нашими друзьями и основоположниками ЭКО Советского Союза дали зеленый свет «Экомеду» продолжить начатое дело. О сложностях того периода, о взлетах и падениях наш Генеральный директор Батыр Бекмусаев написал в книге «Честная повесть».

Примечательно, что у истоков такой трудной работы стояли всего 3 человека: я – эмбриолог, Татьяна – гинеколог и Батыр – организатор – энтузиасты этого дела, а лаборатория была размещена всего на 50-ти квадратных метрах. Сегодня клиника «Экомед» находится в Алматы, в Астане, имеет филиал в Таразе, в ней подготовлены десятки специалистов – репродуктологов, эмбриологов, которые работают почти в 10 клиниках и лабораториях репродукции человека в стране и за рубежом. «Экомед» постоянно обучает своих специалистов в ведущих клиниках мира, направляет на всемирные конференции, семинары, мастер-классы. Международными научными консультантами клиники являются известные ведущие ученые мира в области репродуктологии. В последние годы, кроме стандартной процедуры ЭКО, опираясь на свой опыт и опыт ведущих ученых – Проф. О. Като (Япония), Д-ра Джона Занга (США), Д-ра Маркуса Ницше (Германия), в клинике активно внедрены и активно используются методы ЭКО в естественном цикле и с малой стимуляцией. Периодически проводятся международные научно-практические конференции, на базе клиники проводятся мастер классы ведущих специалистов в области репродуктологии.

С высоты сегодняшнего дня мы понимаем, что мы рискува-

ли многим – остаться без работы, без материальных средств, не получить результата, не оправдать надежды свои и пациентов и т.д. В те годы, уйти с работы в государственном учреждении, тем более, заняться совершенно новым, непонятным делом, не могло прийти в голову нормальным людям. . .

Необходимо отметить роль каждого, кто участвовал в создании и организации первой лаборатории ЭКО в Казахстане. ЭКО в нашей стране – это плод, в создании которого есть неоспоримый важный вклад всех вышеназванных организаторов и специалистов, и он сегодня, в свою очередь, дал свои роскошные плоды в качестве рожденных нескольких тысяч детей в Казахстане и за рубежом. Хотелось бы поблагодарить их всех за этот бесценный труд! Вполне закономерным является ныне то, что Т.М. Джусубалиева возглавляет созданный ею Институт репродуктивной медицины, который вносит весомый вклад в развитие ВРТ в стране. Центром ЭКО в данном институте руководит В.Е.Полумисков, который является одним из первых специалистов ЭКО в стране.

В этой связи необходимо отметить и большой вклад профессора Локшина В.Н. в деле продвижения ЭКО в Казахстане и объединения усилий клиник ВРТ.

Сегодня нас особенно радует тот факт, что в нашей стране уже работают около 20 клиник репродукции человека, в которых имеется возможность диагностики и лечения бесплодия на самом современном научном уровне, представлены все виды и возможности получения высококвалифицированной помощи в области ВРТ, не выезжая за рубеж.

## КАК БЫСТРОТЕЧНО ВРЕМЯ...

**Копылова (Рубашина) Татьяна Павловна**

*ТОО «Медицинский центр доктора Копыловой»*

Как быстротечно время. . . Вот уже и двадцать лет прошло. А помнится все так, как будто было все совсем недавно. С ностальгией вспоминаю: работала я тогда в Городском Центре Репродукции Человека в большом коллективе умных и честных людей, объединенных одной идеей помощи бесплодным супружеским парам. Тогда впервые я ощутила неповторимый вкус профессионального удовлетворения от наступившей в результате твоих действий долгожданной беременности! Поэтому когда мне поступило предложение от Салтанат заниматься ЭКО - ни минуты не раздумывала! И даже условие – ехать в Москву на обучение за свой счет – не вызвало и тени сомнения! Пройдя первый модуль обучения, настроение было сначала боевое. Думала: «Ведь не боги же горшки обжигают!» Но тут же начинали терзать сомнения: а вдруг не получится? Помню, как в последнюю ночь перед отлетом домой, лежа в тишине, долго не могла уснуть и вдруг слышу голос Салтанат: «Татьяна, а вдруг не получится?» (Оказывается, она тоже мучилась теми же мыслями!) И тут во мне как будто было задето профессиональное самолюбие! И я ответила: «Не может такого быть! Обязательно получится! Причем – в первой же десятке пациенток!» А ведь так и случилось! Когда получили первое оплодотворение, увидев это таинство природы под микроскопом, несколько дней я жила с ощущением, что я нахожусь в гостях у Всевышнего, ведь это только Он видит таинство зарождения новой жизни, а люди-то этого не видят! Правда, реалии нашей жизни быстро опустили на землю. Иногда приходилось заниматься совсем даже не врачебными проблемами. Например: в то время практиковалось регулярное «всерное» отключение электроэнергии. И в 11 часов ночи мы с Салтанат бегали по электроподстанциям и умоляли

электриков возобновить электроснабжение, объясняя тем, что у нас в инкубаторе могут погибнуть человеческие эмбрионы! Эти технические работники смотрели на нас с удивлением и даже крутили пальцем у виска. Но мы этого ничего не замечали, ведь у нас была ЦЕЛЬ!

Все происходило в таком темпе и на таком эмоциональном подъеме, что когда на первом месяце работы была получена первая беременность, сначала не поверила своим глазам! Не поверил в это и наш первый учитель ЭКО профессор В.М. Здановский! Его первыми словами по телефону были: «Девчата, не может быть! Мы к первой беременности шли три года!» Оказалось – может быть! После этого наступил следующий тревожный этап: как выносить эту беременность?! Вскрикивали от ночных звонков, готовы были жить с этой беременной под одной крышей. Тем более, что беременность-то наступила двойней, а в 3-4 недели один эмбрион прекратил свое развитие. По телефону наши московские коллеги спокойно отвечали: «Да, такое бывает, возможно и второй замрет... Но, видимо, мы разделили свою душу надвое и половинку отдали нашему эмбриону и... выносили! А уж когда родился наш ПЕРВЫЙ «ребенок из пробирки» - пришло осознание собственной причастности к написанию первой страницы истории репродуктологии нашей Республики! Потом были вторая, третья и многие последующие беременности, но первая – есть первая! Оглядываясь на 20 лет назад, испытываю ностальгию и твердо знаю – я счастлива в своей профессии и никогда ее не разлюблю! Всем докторам, посвятившим свою жизнь служению ЭКО, желаю большого терпения, умения и восторга от того, что вам подвластно сделать то, что порой не может сделать ее Величество Природа!

## СТАНОВЛЕНИЕ СЛУЖБЫ ВРТ В НЦАГИП

Л. С. Каюпова, Р. К. Валиев

*Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Мз и СР РК*



Решение проблемы нереализованного материнства вносит существенный вклад в процесс воспроизводства населения. Поэтому решение проблемы предусматривает использование новых репродуктивных технологий, расширяет наши возможности получения потомства. Предпринимаемые научные изыскания на уровне мировых исследований нацелены на повышение рождаемости.

Отдел репродуктологии и отделение ЭКО были созданы в 1999 году по инициативе депутата Сената Парламента РК Н.А. Каюповой на базе кабинетов поликлинического отделения – планирования семьи и искусственной инсеминации (приказ МЗ РК № 23/126 от 02.05.99г).

С момента основания и развития РНИЦОЗМиР и впоследствии НЦАГиП видная роль принадлежит первому директору Исалиеву Ж.Ш. 1975-1983гг, Каюповой Н.А., директору Центра в 1983-1999гг, Шарифкановой М.Н., директору Центра 2000-2003гг, Мамедалиевой Н.М. 2004-2007гг, Кудайбергенову Т.К. директору Центра с 2007гг.

### С 2004 года сотрудниками отдела были:

Исина Гульжан Муратовна, к.м.н. – руководитель отдела вспомогательных репродуктивных технологий (2004 - 2007);  
 Примбетов Берик Узакбаевич, к.м.н. – заведующий лабораторией ЭКО (1999 - 2005);  
 Батырханов Мархабат Серикбаевич – эмбриолог (1999 - 2004);  
 Асанова Елена Александровна – врач эмбриолог (2004 - 2008);  
 Валиев Равиль Камильевич, к.м.н. – врач акушер-гинеколог (2004);  
 Жайлаубекова Жадыра Аухановна – эмбриолог(2004);  
 Рыбина Анастасия Николаевна – врач акушер-гинеколог (2009);  
 Нигматова Наира Пайзуллаевна – эмбриолог (2010-2013гг).  
 С 2008 года - Валиев Равиль Камилевич к.м.н. – заведующий лабораторией ЭКО.

Для изучения проблем гинекологической репродуктологии безвозмездно получена дорогостоящая аппаратура – хирургический лапароскоп от Президента страны Н.А. Назарбаева (1993г), от Правительства Казахстана (лаборатория ЭКО, 1999г).

Сейчас в Центре для проведения научно-исследовательских работ имеется уникальная новейшая аппаратура более 1360 наименований.

В 1998 году в отдел репродуктологии были переведены ведущие специалисты Центра, во главе с руководителем – Л.С. Каюповой и зав. отделением ЭКО – М.С. Батырхановым. В последующем, руководителем отдела была назначена к.м.н. М.Ш. Баймишева.

В 2005 году, ввиду нецелесообразности совмещения направления научных исследований по ряду отделов, было решено провести коррекцию планов исследований и, в связи с этим, была произведена реорганизация: отдел репродуктологии был расформирован, а на его основе создали отдел вспомогательных репродуктивных технологий, в который вошло отделение ЭКО. Руководителем отдела была назначена Г.М. Исина.

Отделение ВРТ занимается лечебно-диагностическим и научно-практическими вопросами диагностики и лечения различных форм мужского и женского бесплодия. Принципы, на которых основана работа отдела вспомогательных репродуктивных технологий это, прежде всего, индивидуальный подход к каждой паре. Залогом эффективного лечения служат, в первую очередь, открытые и деликатные отношения между пациентом и лечащим врачом. Весь коллектив отделения постоянно работает над повышением уровня качества услуг и совершенствует методы лечения с бесплодием.

С момента открытия центра проконсультировано более 27000 бесплодных супружеских пар, проведено более 5500 внутриматочных инсеминаций и более 1500 программ ЭКО и ПЭ. Средневзвешенная результативность программ ВМИ составила 22,3%, 42,7% - ЭКО и ПЭ (ЭКО + ИКСИ 44,5%).

В последние годы освоены методики лечения не только женского, и мужского бесплодия, частота которого в структуре бесплодного брака достигает 50%. Внедрение метода ICSI позволило эффективно проводить лечение супружеской пары и иметь генетически родного ребенка при наличии выраженной олигоастено- или тератоспермии.

С 2010 года проводится проведение процедуры ЭКО/ИКСИ и ПЭ в рамках ГОБМП.

Результативность программ ЭКО возросла до 40-45% в связи с повышением квалификации персонала и внедрением новых методов и подходов к лечению бесплодия.

#### На данный момент мы проводим:

1. Спермограмма включает качественную, количественную и морфологическую оценку (MAR test IgG и IgA по желатию)
2. Посткоитальный тест
3. Внутриматочная инсеминация (ВМИ)
4. ЭКО, ЭКО/ИКСИ, ЭКО/PICSI включая перенос эмбрионов (ПЭ)
5. Лазерный хэтчинг
6. Криоконсервация эмбрионов на любой стадии развития
7. Криоконсервация спермы
8. IMSI
9. Биопсия яичка: TESA, PESA, TESE
10. Сдача крови на гормоны, ОАК,
11. Сдача анализов на определение половых инфекций
12. Биопсия эндометрия
13. Овариальная стимуляция женщин
14. УЗИ мониторинг
15. Ведение пациенток от начала и до конца программы ЭКО.

За время своей деятельности в Лаборатории ЭКО подготовлено 2 кандидата наук.

Результаты научно-практической деятельности, посвященных репродуктивным технологиям опубликованы в международных журналах дальнего и ближнего зарубежья, разработаны методические рекомендации «Правила лечения методом ЭКО».

Сотрудники лаборатории участвуют в разработке приказов МЗ и СР РК в области ВРТ, проведении республиканских, международных конференциях.



## Правила оформления статей

1. Журнал «Репродуктивная медицина» публикует статьи, освещающие фундаментальные и частные вопросы репродуктивной медицины.

2. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в операционной системе Windows (перенос слов не делать), у статьи должен быть УДК.

3. Материалы должны быть напечатаны на одной стороне листа формата А4, размер шрифта – 12. Рекомендуемый объем статьи – не более 8 страниц.

### **Статьи в формате PDF не высылать.**

4. Титульное оформление статьи:

- название статьи на русском, казахском и английском языке;
- инициалы и фамилии авторов статьи на русском, казахском и английском языке;
- наименование учреждения, в котором выполнялась работа на русском, казахском и английском языке;
- статью предваряет аннотация (резюме) объемом не более 100 слов. Здесь должны быть изложены цели исследования, приведены основные результаты на русском, казахском и английском языке.
- к каждой статье должен быть приложен список ключевых слов на русском, казахском и английском языке.

5. Текст статьи, содержащий результаты собственных наблюдений, исследований и экспериментов, обычно делится на разделы: введение, материалы, методы, результаты, обсуждения, выводы.

6. В целях эффективного взаимодействия с редакцией журнала, необходимо сообщить информацию об авторе (фамилия, имя и отчество, адрес, телефон, e-mail). Статья должна быть тщательно выверена автором.

7. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко. С указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это неясно из текста.

8. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.

9. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на электронном носителе (CD, USB-накопитель) в любом графическом редакторе (PSD, Tiff, AI, JPEG) и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6x9 см и хорошего качества (не менее 250 dpi).

10. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клинико-геронтологический анализ. 1995; 1:3-5; Ringold A., Davanger M. Brit. J. Ophthalmol. 1981; 65:138-141. Кроме того список должен быть приведен в латинской транслитерации.

11. Для книг и сборников необходимо указать точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.

12. Материалы, содержащие специальную информацию о лекарственных препаратах, публикуются на правах рекламы, согласованно с фирмой-производителем.

13. Направление в редакцию работ, которые уже были посланы в другие редакции или изданы в них, не допускается.

14. Редакция оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.







